

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RODOLFO RODRIGUES DA SILVA

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE
SELENETOS E DISSELENETOS DE ORGANOÍLA

CURITIBA

2018

RODOLFO RODRIGUES DA SILVA

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE
SELENETOS E DISSELENETOS DE ORGANOÍLA

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Doutor em Química no
curso de Pós-graduação em Química, setor de
Ciências Exatas da Universidade Federal do
Paraná

Orientador: Prof. Dr. Alfredo R. M. de Oliveira

CURITIBA

2018

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

S586d

Silva, Rodolfo Rodrigues da

Desenvolvimento de novos métodos para a síntese de selenetos e disselenetos de organoíla [recurso eletrônico] / Rodolfo Rodrigues da Silva. – Curitiba, 2018.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2018.

Orientador: Alfredo Ricardo Marques de Oliveira .

1. Borohidreto de sódio. 2. Selênio. 3. Tetrafluorborato de arildiazônio. I. Universidade Federal do Paraná. II. Oliveira, Alfredo Ricardo Marques de. III. Título.

CDD: 546.382

Bibliotecário: Elias Barbosa da Silva CRB-9/1894

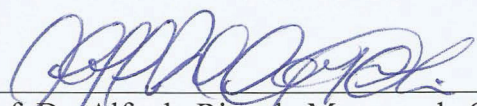
TERMO DE APROVAÇÃO

**DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE
SELENETOS E DISSELENETOS DE ORGANOÍLA**

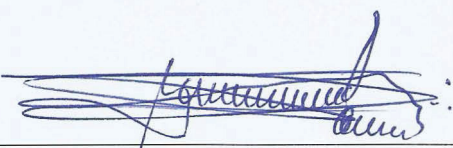
por

RODOLFO RODRIGUES DA SILVA

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:



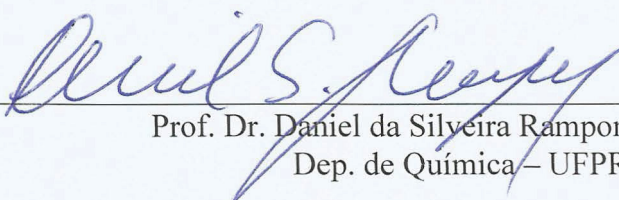
Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira
Orientador
Dep. de Química – UFPR



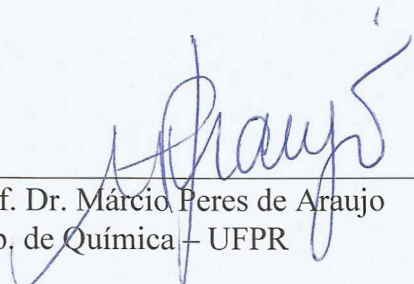
Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos
Instituto de Química – USP



Prof. Dr. Rogério Aparecido Gariani
Dep. de Química – UDESC



Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon
Dep. de Química – UFPR



Prof. Dr. Márcio Peres de Araujo
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 30 de novembro de 2018.

Dedico este trabalho a minha mãe por sua fé, bondade, perseverança, simplicidade,
teimosia e por sempre confiar em mim.

À minha esposa Cláudia por sempre estar ao meu lado com carinho e zelo me
suportando nos momentos de alegria e tristeza.

Aos meus sogros Zeza e Mima pela confiança e apoio.

AGRADECIMENTOS

À minha família por toda dedicação e apoio.

À minha esposa Cláudia por todo amor, confiança e confiança por todos esses anos!!

À Maria Lira da Conceição pela amizade, prestatividade e bondade.

À todos que ficaram em PE torcendo para que este trabalho se concretizasse.

Ao programa de pós-graduação em química da UFPR pela estrutura e a CAPES pelo fomento.

Aos professores Alfredo R. M. de Oliveira pela confiança, incentivo e aprendizado e ao professor Leandro Piovan pelo suporte, ajuda e conversas.

Aos hialotécnicos Paulo e Geraldo, em especial ao Geraldo pelo imenso suporte dado ao LaSQuE enquanto estive como integrante.

À todos os colegas do LaSQuE pelo apoio e suporte.

À CRS (Valmir Baptista, Bruno Aggio e Matheus Ferri) pela amizade, parceria, conversas sobre química, artigos e conhecimentos compartilhados, pelas besteiras, principalmente besteiras, desabafos e sínteses realizadas. Pela calça coronha, pelos jogos do atlético paranaense, pelas caronas, pelas purificações antes das sínteses, pelos almoços, abraços, os charutos e principalmente por saber que vocês sendo quem são farão do mundo um lugar melhor pra viver.

Ao Janilson Araújo pela parceria, bom espírito, simplicidade e prestatividade. A Mara Cristina pela parceria, bondade e perseverança. Ao Thiago Sabino pela parceria, conversas sérias e descontraídas sobre química e futebol, A china véia pela parceria, aprendizado e sua forma de ser. A Sandra Mara pelo apoio de cada dia. Ao Tony jaqueta folgada pela amizade. A todos os amigos da casa do Marão.

Ao laboratório amarelo, em especial ao Otávio Fuganti pela quase “co-orientação”.

Ao laboratório de semioquímicos pelo suporte ao LaSQuE e por quando fui integrante.

Ao laboratório de RMN pelo suporte dado ao DQ.

Aos técnicos e trabalhadores da UFPR pelo suporte e dedicação, mesmo não estando diretamente ligados ao trabalho.

“Quanto mais conhecimento, menos ego.
Quanto mais ego, menos conhecimento”

Albert Einstein

RESUMO

Grande atenção tem sido dada aos compostos orgânicos de selênio, devido sua importância como micronutriente, bem como sua importância sintética pela descoberta e desenvolvimento da reação de eliminação de β -selenóxidos. Compostos orgânicos de selênio possuem diversas aplicações sintéticas na inserção de funções orgânicas de forma química, região e estereo seletiva. Por isso, metodologias mais brandas e menos dispendiosas têm sido desenvolvidas. Dentre as metodologias mais brandas está a que utiliza borohidreto de sódio e selênio elementar em etanol. Contudo, vários trabalhos se mostraram conflitantes desde a primeira síntese das espécies NaHSe e Na₂Se₂. Mello e colaboradores em 2014 publicaram um trabalho investigativo com as espécies NaHSe e Na₂Se₂ por RMN ⁷⁷Se, onde foi possível a obter a síntese seletiva do seleneto e disseleneto de dibenzila partindo apenas de selênio elementar e borohidreto de sódio em etanol, utilizando cloreto de benzila como eletrofilo. Nesse contexto decidiu-se sintetizar selenetos e disselenetos de diarila utilizando a mesma metodologia descrita utilizando como agente arilante sais de tetrafluorborato de arenodiazônio. Uma vez que apenas um artigo havia sido publicado, por Zhou e colaboradores em 1991, Utilizando a espécie NaHSe de forma inconsistente, decidiu-se re-investigar os resultados publicados para estabelecer um protocolo de síntese que incorporasse os resultados observados por Mello . Após várias tentativas não foi possível reproduzir os resultados descritos pelos autores. Decidiu-se por investigar a reação alterando todas as condições reacionais possíveis. Os resultados observados foram sempre a formação de benzeno em quantidades que alcançou até 40% de rendimento e 60% de selênio elementar, na sua forma alotrópica vermelha, em função da massa de selênio cinza utilizado no início da reação. Quanto ao seleneto de difenila, este foi obtido em 19% de rendimento em uma mistura com 5-10% de disseleneto de difenila. Várias condições foram testadas e nenhuma alterou o rendimento do produto esperado, entretanto com a utilização das espécies ArSeNa ou BuSeNa foi possível obter os selenetos correspondentes em 85% a 71%, respectivamente. Estes resultados evidenciaram um possível mecanismo onde a transferência de um hidreto oriundo da espécie NaHSe pode ter originado os baixos rendimentos observados, assim como a formação de benzeno e selênio vermelho. Por outro lado com os experimentos realizados foi possível estabelecer um protocolo *onepot*, para a síntese de selenetos não simétricos, utilizando um haleto de alquila que evita a síntese de um disseleneto previamente e que pode ser realizada de forma branda sem a utilização de um reagente organolítico.

Palavras-chave: Borohidreto de sódio. Selênio molecular. Tetrafluorborato de arildiazônio

ABSTRACT

Great attention has been given to the organic selenides for its biological properties as micronutrient, as well as its synthetic importance for the discovery of the β -selenoxides elimination. Organic selenium compounds occupy a prominent place in synthetic organic chemistry, because it has several applications for the insertion of different organic functions in a chemo, regio and stereoselective forms. Therefore, milder and less expensive methods have been developed. Among the milder methodologies, sodium borohydride and elemental selenium in ethanol is one of milder methodologies used. However, several studies have been conflicting since the first synthesis of NaHSe and Na₂Se₂. Mello and colaboradores in 2014 published an investigative work using NaHSe and Na₂Se₂ by RMN ⁷⁷Se, showing the selective synthesis of selenide and diselenide from elemental selenium and sodium borohydride in ethanol. In this context it was decided to synthesize selenides and diselenides using the same methodology described, using arenodiazonium tetrafluoroborate salts as the arylating agent. Since only one reference was published by Zhou et al. In 1991, using the NaHSe species, we were prompted to investigate the published results to establish a synthetic protocol for the formation of diphenyl selenide. After several attempts it was not possible to reproduce the results described by the authors. It was decided to investigate the reaction by changing all possible reaction conditions. The results observed were always the formation of benzene in amounts that reached up to 40% yield and 60% elemental selenium in its red allotropic form, as a function of the gray selenium mass used at the beginning of the reaction. As for diphenyl selenide, this was obtained in 19% yield in mixture with 5-10% diphenyl diselenide. Several conditions were tested and none altered the yield of the expected product, however with the use of the ArSeNa or BuSeNa species it was possible to obtain 85% to 71%, respectively. We have shown that a possible mechanism where the transfer of a hydride from the NaHSe may have resulted in the low yields of the diphenyl selenide, as well as the formation of benzene and red selenium. On the other hand with the experiments carried out it was possible to establish a protocol for the synthesis of non symmetrical one-pot selenides using an alkyl halide that prevents the synthesis of a diselenide previously and that can be performed in a soft manner without the use of an organolithium reagent.

Keywords: Sodium borohydride. Molecular selenium. Aryldiazonium tetrafluoroborate

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura do ebselen (<i>N</i> -fenilbenzisoselenazol-3(2 <i>H</i>)-ona).....	14
Figura 2	Compostos que tiveram seus ciclos catalíticos para atividade miméticas a das GPx estudados.....	15
Figura 3	Compostos descritos com atividade que mimetizam a GPx.....	16
Figura 4	Compostos que não possuem a ligação Se-N ou Se-O que foram sintetizados e testados quanto sua atividade antioxidante.....	16
Figura 5	Espectro de RMN ¹ H do composto 89 após reprodução da metodologia descrita por Zhou, 1991.....	34
Figura 6	Análise por CG-FID dos produtos da reação de decomposição em DMF (cromatograma preto) e da reação utilizando a reação da espécie NaHSe em etanol (cromatograma azul).....	39
Figura 7	Espectro de RMN ¹ H (200MHz) do composto 102 em CDCl ₃	46
Figura 8	Espectro de RMN ¹³ C (50MHz) do composto 102 em CDCl ₃	47
Figura 9	Espectro de RMN ¹ H (200MHz) do composto 103 em CDCl ₃	48
Figura 10	Espectro de RMN ¹³ C (50MHz) do composto 103 em CDCl ₃	50
Figura 11	Espectro de RMN ¹ H (200MHz) do composto 104 em CDCl ₃	51
Figura 12	Espectro de RMN ¹ H (200MHz) do composto 110 em CDCl ₃	54
Figura 13	Espectro de RMN ¹³ C (50MHz) do composto 110 em CDCl ₃	55
Figura 14	Espectro de RMN ¹ H (200MHz) do composto 111 em CDCl ₃	56
Figura 15	Espectro de RMN ¹³ C (50MHz) do composto 111 em CDCl ₃	57
Figura 16	Espectro de RMN ¹ H (200MHz) do composto 115 em CDCl ₃	58
Figura 17	Espectro de RMN ¹³ C (50MHz) do composto 115 em CDCl ₃	59
Figura 18	Espectro de RMN ¹ H (200MHz) do composto 118 em CDCl ₃	60
Figura 19	Espectro de RMN ¹³ C (50MHz) do composto 118 em CDCl ₃	61

LISTA DE SIGLAS

CG-FID - Cromatografia gasosa acoplada a detecção por chama de ionização

RMN ^1H - Ressonância magnética nuclear de próton

RMN ^{13}C - Ressonância magnética nuclear de carbono

DMF - Dimetilformamida

CCD - Cromatografia em camada delgada

m-CPBA - Ácido *m*-cloroperbenzóico

DCC - *N,N* diciclohexilcarbodiimida

DMAP - Dimetilaminopiridina

GPx - Glutathionas peroxidases

Na_2Se_2 - Disselenolato de di sódio

NaHSe - Hidrogenoselenolato de sódio

GPx - Glutathiona peroxidase

$\text{Na}[\text{HSeB}(\text{OEt})_3]$ - Trietoxiborato de sódio

GSH - Tripeptideo glutathiona

RF - Fator de retenção

EROs – Espécies reativas de oxigênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Importância biológica de selenetos orgânicos.....	13
1.2	Obtenção e aplicações de selenetos orgânicos em síntese orgânica	17
1.3	Síntese e aplicações das espécies NaHSe e Na ₂ Se ₂	23
1.4	Reações com sais de arenodiazônio	26
2	OBJETIVO GERAL.....	32
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	33
3.1	Estudo da metodologia descrita por Zhou, 1991 ¹⁰¹	33
3.2	Reprodução da metodologia descrita por Zhou e colaboradores usando coluna de MnO 34	
3.3	Redução do selênio precipitado durante as reações de formação do seleneto de difenila 35	
3.4	Reação para obtenção do seleneto de difenila em uma e duas etapas	37
3.5	Reação para obtenção do seleneto de difenila utilizando DMF como solvente de reação 37	
3.6	Reação de decomposição do tetrafluorborato de arenodiazônio utilizando DMF 39	
3.7	Investigação dos produtos gerados nas reações para obtenção do seleneto de difenila 40	
3.8	Reação utilizando a espécie Na ₂ Se ₂	41
3.9	Reação utilizando os selenolatos de fenila e butila	43
3.10	Sínteses de selenetos não simétricos <i>onepot</i>	44
3.11	Síntese de selenoamidas quirais	53
4	CONCLUSÕES.....	63
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	64
5.1	Síntese do óxido de manganês II, montagem e decomposição térmica do oxalato de manganês para captura de oxigênio residual oriundo da linha de argônio	64
5.2	Síntese do hidrogeno selenolato de sódio (Na[HSeB(OEt) ₃]).....	65
5.3	Síntese do disseleneto de dissódio (Na ₂ Se ₂)	65
5.4	Procedimento geral para obtenção dos sais de tetrafluorborato de arenodiazônio 65	
5.5	Procedimento para obtenção do seleneto de difenila usando a espécie NaHSe e o tetrafluorborato de arenodiazônio	66
5.6	Procedimento geral para obtenção de selenolato de sódio partindo de seus respectivos disselenetos utilizando NaBH ₄	66
5.7	Quantificação de benzeno oriundo da reação para formação do seleneto de difenila utilizando padrão externo.....	67

5.8	Decomposição do tetrafluorborato de arenodiazônio usando etanol, dimetilsulfóxido e dimetilformamida	68
5.9	Redução do precipitado obtido nas reações para obtenção do seleneto de difenila	68
5.10	Procedimento geral para síntese dos selenetos não simétricos.....	69
	REFERÊNCIAS	88

1 INTRODUÇÃO

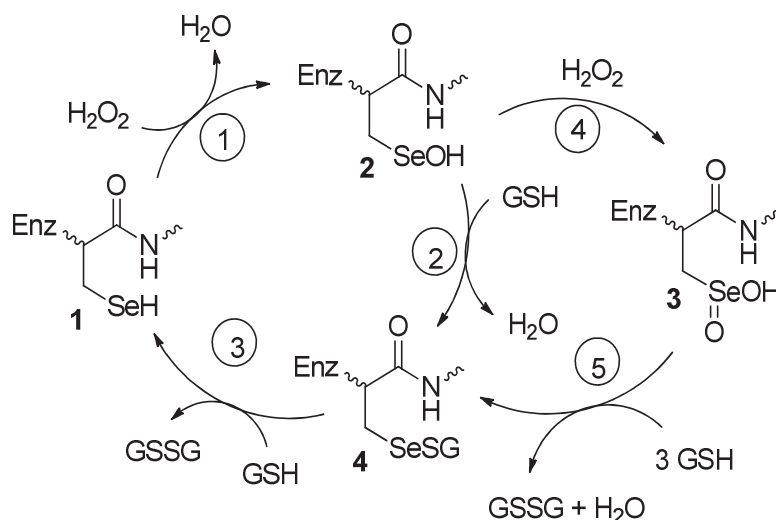
1.1 Importância biológica de selenetos orgânicos

Desde a descoberta do selênio como importante elemento traço na dieta de animais em 1957^{1,2}, as propriedades do selênio como micronutriente tem chamado a atenção. Devido principalmente aos problemas associados a sua biodisponibilidade, como a doença de Kashin-Beck³, uma osteocondropatia que causa limitações de movimento e a doença de Keshan⁴, uma cardiomiopatia que causa dificuldade de respiração e posteriormente falha cardíaca. Ambas as doenças são causadas pela falta de selênio, contudo existem problemas associados também ao excesso de selênio, como é o caso da selenose⁵, doença que causa fadiga, dores nas articulações, perda de cabelo e perda das unhas.⁶

O selênio como micronutriente participa da modulação no sistema imunológico, auxiliando no combate a tireoidite de Hashimoto, doença que causa inflamação da glândula tireoide e posteriormente pode originar hipotireoidismo⁷. Mas é devido principalmente a participação do selênio em processos oxiredutivos, que vários estudos envolvendo as propriedades antioxidantes desse elemento, tem sido mais intensamente desenvolvidos, uma vez que este está presente no sítio catalítico de selenoenzimas.⁸⁻¹¹

Selenoenzimas, mais precisamente a classe das glutathionas peroxidase (GPx), participam no controle de processos oxirredutivos ligado à destruição de espécies reativas de oxigênio (EROs) oriundos de processos celulares.^{12,13}

No esquema 1 é apresentado o ciclo catalítico das GPx com a participação do resíduo do aminoácido selenocisteína (**1**) que é oxidado ao ácido selenênico (**2**) após reação com uma molécula de peróxido de hidrogênio (etapa 1). Este com a participação de uma molécula de glutathione forma o sulfeto de selenenila (**4**) (etapa 2). Posteriormente outra molécula de glutathione quebra a ligação entre selênio e enxofre e reestabelece o selenol inicial (etapa 3). O ácido selenênico (**2**) também pode ser oxidado mais uma vez, em função da quantidade de peróxido de hidrogênio sendo levado ao ácido selenínico (**3**) (etapa 4). Podendo ser reduzido para o sulfeto de selenenila (**4**) com a atuação de três equivalentes de glutathione (etapa 5) reestabelecendo o resíduo do aminoácido selenocisteína (**1**) do ciclo catalítico (etapa 3).¹⁴



Esquema 1. Ciclo catalítico para a redução de H_2O_2 catalisado por GPx.¹⁴

A descoberta da participação do átomo de selênio em processos redox impulsionou a síntese de vários selenetos orgânicos, assim como o desenvolvimento de metodologias sintéticas para obtê-los, de modo que fosse possível mimetizar a propriedade antioxidante das GPx.¹⁵⁻¹⁸

Nesse contexto o Ebselen (composto **5**) foi um dos primeiros compostos miméticos da GPx a ser sintetizado e estudado mais profundamente, e atualmente é considerado um composto modelo para ensaio antioxidante (figura 1).¹⁵⁻¹⁸ A partir de então, vários outros compostos baseados na estrutura do composto **5** tem sido desenvolvidos, para potencializar a atividade mimética das GPx e ainda auxiliar no tratamento de problemas neurodegenerativos como as doenças de Alzheimer e Parkinson.¹⁹⁻²¹

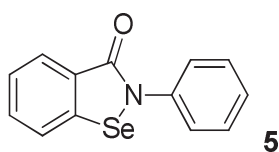
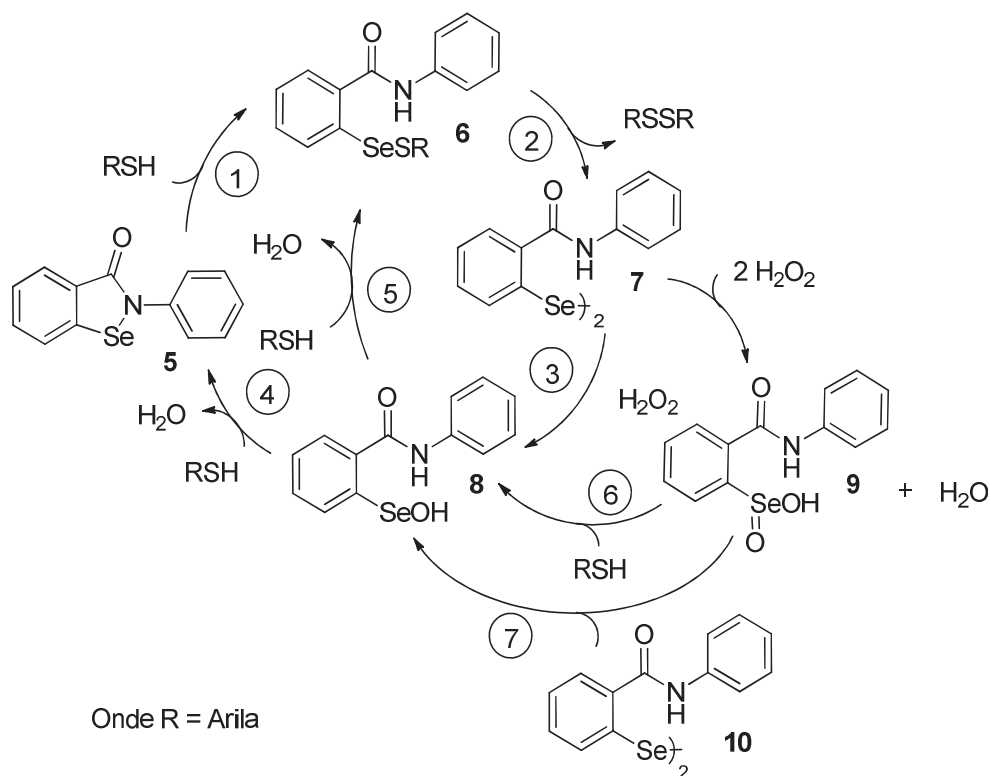


Figura 1 Estrutura do ebselen (*N*-fenilbenziselenazol-3(2*H*)-ona).

O ciclo catalítico mostrado no esquema 2 foi proposto após vários experimentos demonstrarem que o composto **5** possui um comportamento ligeiramente diferente do ciclo catalítico convencional ilustrado no esquema 1. Contudo sabe-se que a ligação Se-N está intimamente ligada as propriedades mimética a GPx desse composto.²² Mugesh em 2008, publicou uma proposta mecanística para explicar as propriedades desse composto através de um ciclo catalítico que foi corroborado com dados experimentais e teóricos.²³



Esquema 2. Mecanismo proposto para atividade catalítica do ebselen.

A atividade mimética a GPx por selenetos orgânicos, mostrou-se dependente e modulada pela estabilidade da ligação Se-N e Se-O, bem como pela reatividade das funções orgânicas presentes nos compostos descritos na literatura.²⁴ Em 2015 Mugesch publicou um artigo compilando os ciclos catalíticos, intermediários e as principais etapas das substâncias **5**, **11-18** (figura 2), mostrando a importância da natureza da ligação Se-N e Se-O para a atividade mimética a GPx.¹⁴

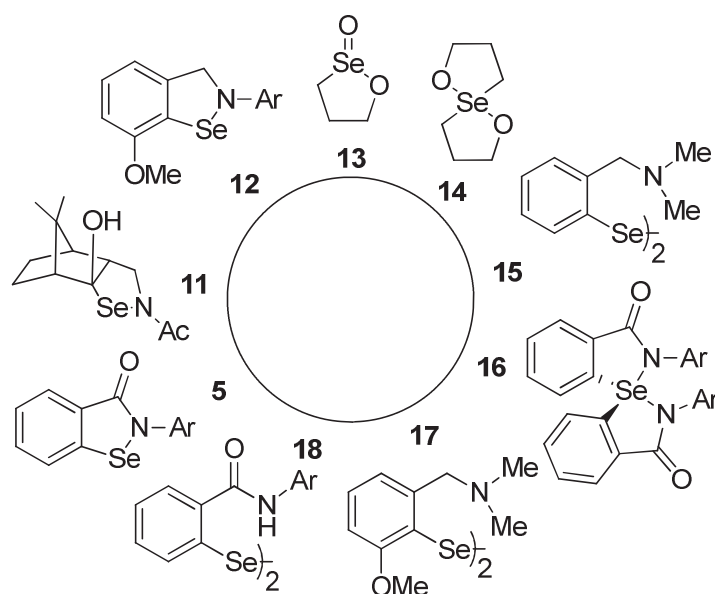


Figura 2. Compostos que tiveram seus ciclos catalíticos estudados para atividade miméticas a GPx.

Baseado na atividade catalítica de compostos contendo a ligação Se-N e Se-O, foram sintetizados os compostos **20-24** para melhorar a atividade antioxidante do composto **5** (figura 3).^{14,25,26} Os compostos **20** e **22** apresentaram resultados para atividade antioxidante mimética a GPx melhores que a do composto **5**²⁵ e ainda o composto **21**, apresentou atividade 5,5 vezes maior que a do composto **19**, este por sua vez, foi mais eficaz que o próprio composto **5**.²⁷ O resultado mais expressivo foi alcançado pelos compostos **23** e **24** que foram 7 e 6 vezes mais ativos que o composto **5**, respectivamente.²⁶

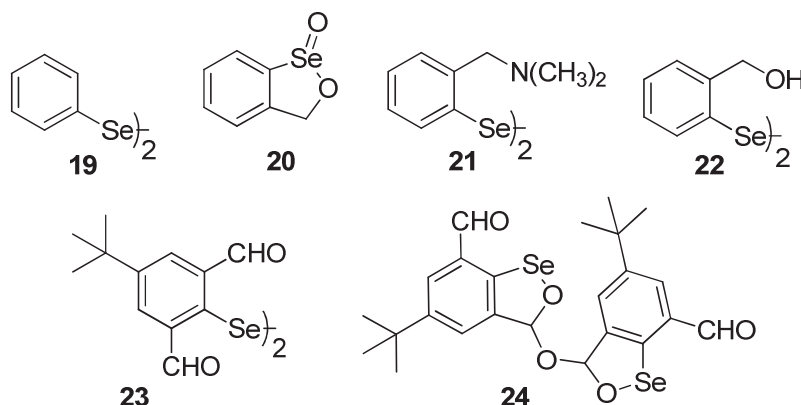


Figura 3. Compostos descritos com atividade que mimetizam a GPx.

Organocalcogenetos que não possuem as ligações Se-N ou Se-O, também foram sintetizados devido as atividades biológicas que alguns exemplares apresentaram.^{14,28,29} Os compostos apresentados na figura 4 mostraram atividade miméticas a GPx de moderados a excelente quando comparado ao composto **5**. O composto **28** apresentou 15 vezes mais atividade catalítica que o composto **5** entre os compostos mostrados na figura 4.³⁰ Já o composto **29** apresentou atividade igual ao do composto **19** que possui atividade maior que composto modelo **5**.³¹ Os compostos **25**, **26** e **27** por sua vez, apresentaram atividade moderada quando comparada ao composto **5**.³²⁻³⁴

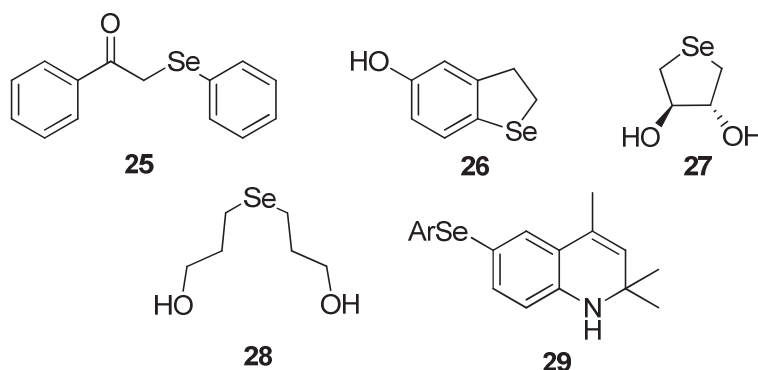
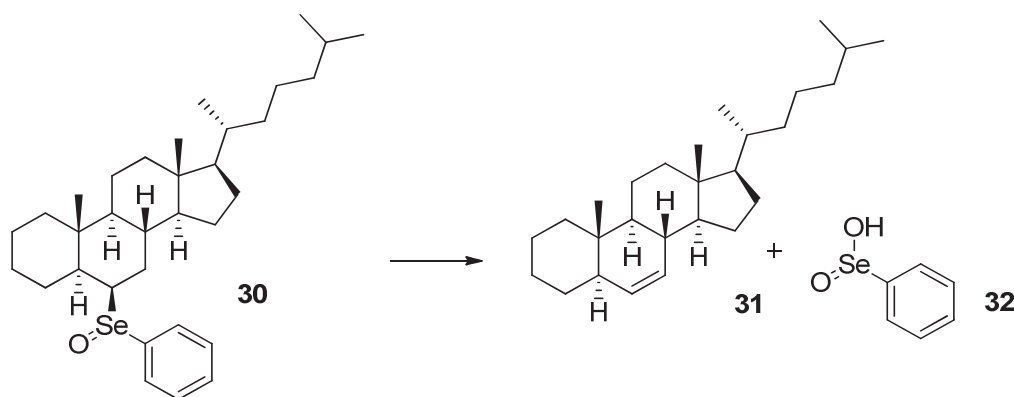


Figura 4. Compostos que não possuem a ligação Se-N ou Se-O que foram sintetizados e testados quanto sua atividade antioxidante.

1.2 Obtenção e aplicações de selenetos orgânicos em síntese orgânica

Após a descoberta do elemento selênio em 1817, o primeiro composto orgânico contendo selênio apenas foi sintetizado em 1847, por Whöler e Siemens, quando estes obtiveram o etanoselenol.³⁵ No entanto, compostos selenetos orgânicos de baixa massa molar, possuem um forte odor e os estudos envolvendo a química de selênio passou por um período de latência, atrasando e comprometendo seu desenvolvimento.³⁶

Apenas na década de 1970 a química sintética de selenetos orgânicos recebeu maiores contribuições com os experimentos de Jones envolvendo eliminação de selenóxidos.³⁷ Jones pretendia resolver cromatograficamente selenóxidos esteroidais (composto **30**), contudo à temperatura ambiente estes sofriam uma reação de eliminação e eram convertidos a alquenos (composto **31**) e ao ácido selenínico (composto **32**) correspondente (esquema 3).³⁸



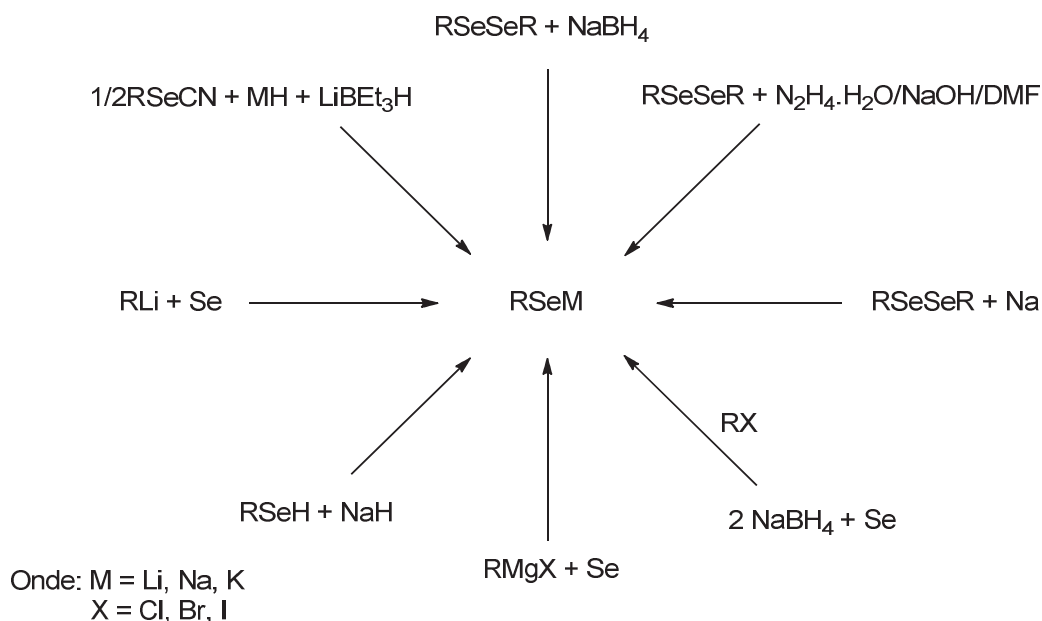
Esquema 3. Reação de β -eliminação de selenóxido descoberta por Jones em 1969.

A proposta do mecanismo para a β -eliminação de selenóxidos, descoberto por Jones, foi feita posteriormente por Sharpless, dando início e impulsionando o desenvolvimento da química de selenetos orgânicos. Por outro lado, Reich aprofundou o conhecimento a respeito dos dados espectroscópicos de selenetos orgânicos, viabilizando a caracterização de selenetos orgânicos.³⁹⁻⁴⁸ Separadamente, estes dois cientistas contribuíram para o desenvolvimento e aplicação dos compostos de selênio, envolvendo principalmente reações de oxidação.

Entre as formas mais conhecidas e mais utilizadas para obtenção de selenetos e disselenetos orgânicos, estão as metodologias para obtenção de espécies nucleofílicas e eletrofílicas de selênio.⁴⁹

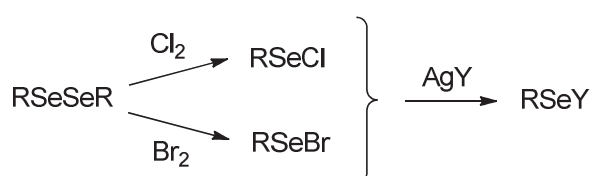
As espécies nucleofílicas de selênio podem ser preparadas partindo da redução de selênio elementar utilizando um reagente organolítico, via reagente de Grignard ou utilizar borohidreto de sódio (esquema 4). Também é possível utilizar um disseleneto de diorganoíla ou dialquila, para a síntese de um aril ou alquil selenol, usando hidrazina,

borohidreto de sódio, sódio metálico ou hidreto de sódio, respectivamente (Esquema 4).⁵⁰⁻⁵⁴

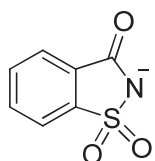


Esquema 4. Possibilidades sintéticas para preparação de espécies nucleofílicas de selênio.

As espécies eletrofílicas de selênio são sintetizadas a partir do disseleneto de difenila e um agente oxidante como cloreto de sulfurila, cloro ou bromo. Devido à possibilidade de reações paralelas e indesejadas, os contra íons como cloreto e brometo são substituídos por outras espécies como: hexafluorofosfato, hexafluoroantimoniato, *p*-tolilsulfonato, triflato, ftalimidato e *N*-sacarinato não nucleofílicas, como ilustrado no esquema 5.⁵⁵⁻⁵⁸



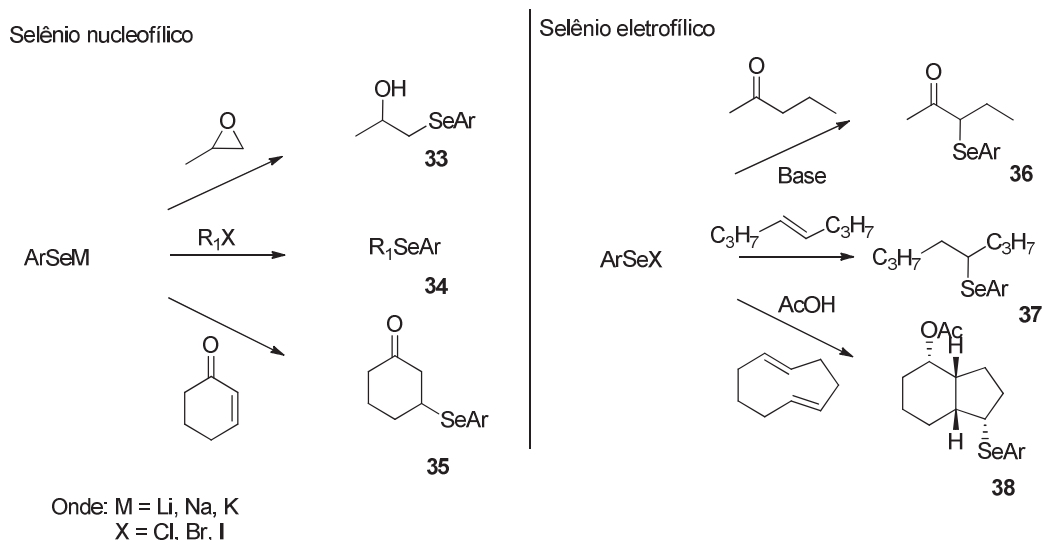
Onde: Y = PF_6^- , SbF_6^- , OTs^- , OTf^- , ftalimida



Esquema 5. Métodos para obtenção das espécies eletrofílicas de selênio.

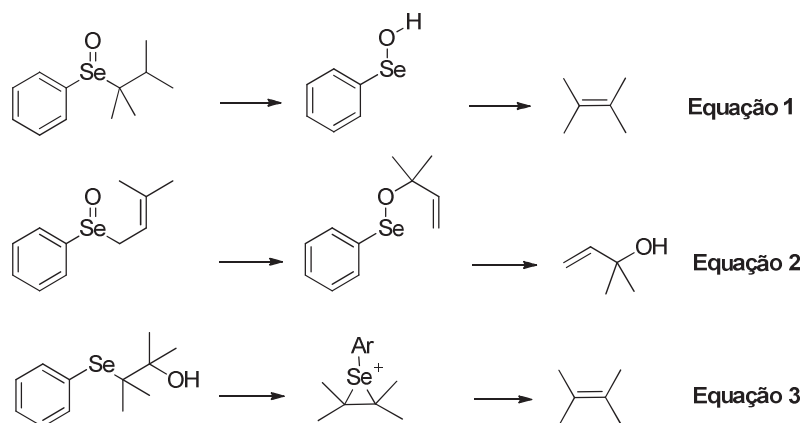
As espécies nucleofílicas e eletrofílicas de selênio podem ser utilizadas para construção de uma grande variedade de compostos que podem ser utilizados como bloco

de construção para síntese orgânica. O esquema 6 mostra algumas das reações e vários selenetos **33-38** utilizando ambas as formas nucleofílicas e eletrofílicas de selênio.



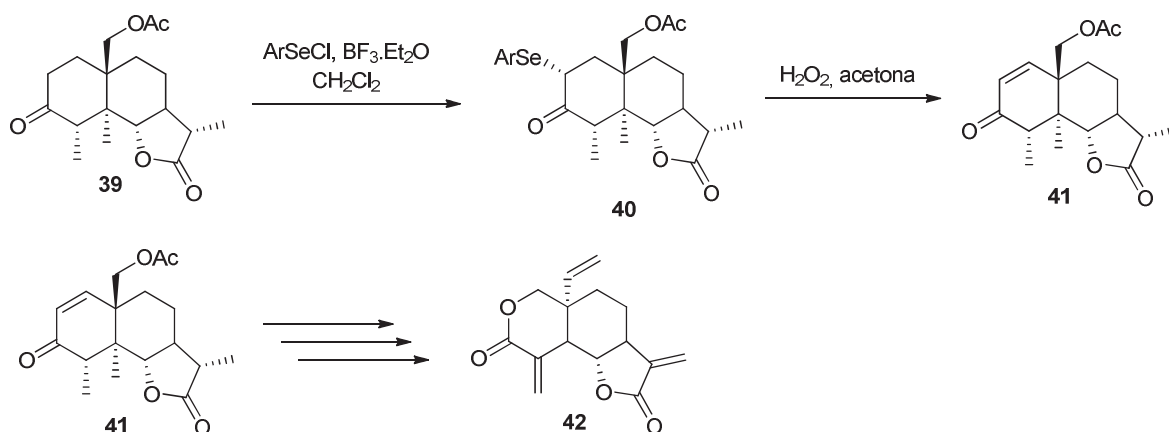
Esquema 6. Síntese de diferentes selenetos orgânicos usando espécies nucleofílicas e eletrofílicas de selênio.

As principais reações utilizadas em síntese orgânica utilizando selenetos orgânicos, são descritas no esquema 7. Reações de β -eliminação de selenóxidos (equação 1), rearranjo [2,3] sigmatrópico (equação 2) e eliminação redutiva (equação 3) são as principais transformações utilizadas para obtenção principalmente de alquenos e álcoois vinílicos.⁴⁰



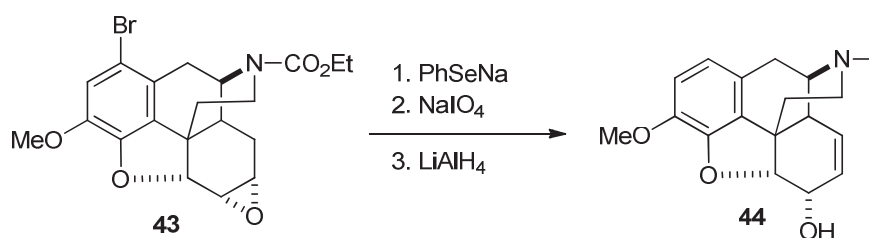
Esquema 7. Principais transformações químicas utilizando selenetos orgânicos.

Após a inserção do átomo de selênio em moléculas orgânicas estes podem oferecer uma ampla gama de possibilidades para a síntese total de compostos orgânicos, como exemplificado pela síntese de um dos precursores (composto **41**) que leva a posterior formação do inseticida (+)-8-deoxivernolepina (composto **42**) esquema 8.



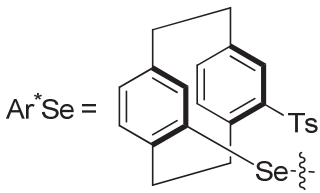
Esquema 8. Esquema sintético para formação do composto **41** precursor do (+)-8-deoxivernolepina (**42**).

Selenetos e disselenetos orgânicos como blocos de construção, permitem a introdução e transformação de grupos funcionais de forma quimio, régio e também estereoseletiva em produtos com importantes aplicações biológicas, como é o caso da codeína destacada no esquema 9 (composto **44**), onde foi possível a abertura de um epóxido e posteriormente foi realizada a eliminação de selenóxido para obtenção do álcool alílico.⁵⁹⁻⁶⁴



Esquema 9. Etapa de selenilação, eliminação de selenóxidos para síntese da (±)-codeína.⁶⁴

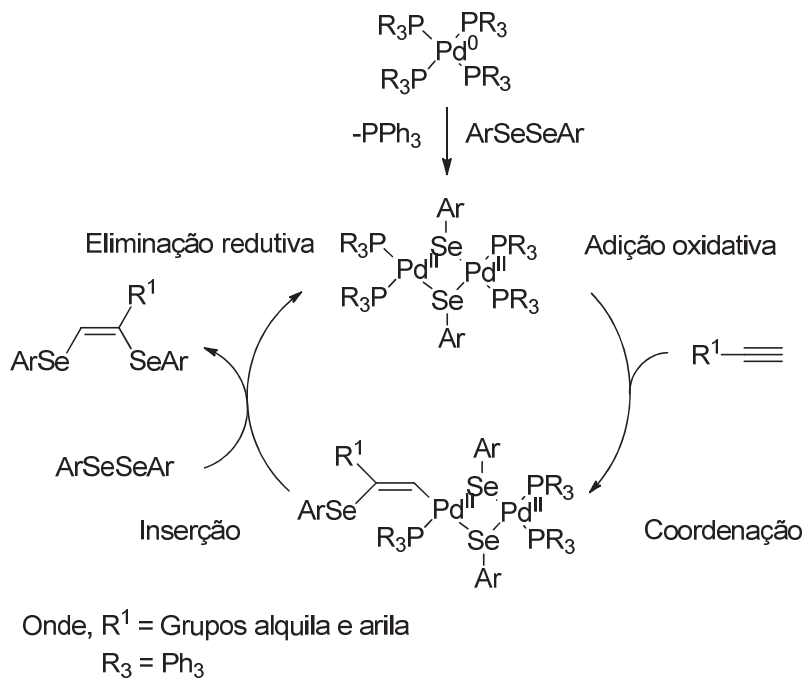
Em outro exemplo, foi possível obter o álcool **46** com 67% de excesso enantiomérico através de uma oxidação diastereoseletiva utilizando o seleneto opticamente ativo **45** através de um rearranjo [2,3] sigmatrópico como mostrado no esquema 10⁶⁵, evidenciando as possibilidades e importância sintética de selenetos como ferramenta sintética.



Esquema 10. Esquema reacional para obtenção do álcool **46** opticamente ativo.

A síntese de selenetos orgânicos também pode ser feita utilizando diferentes metais.^{66,67} Índio, cobre, níquel, rutênio, samário, estanho e paládio são utilizados através de reações de acoplamento para inserção do átomo de selênio em moléculas orgânicas.⁶⁸⁻⁷⁵

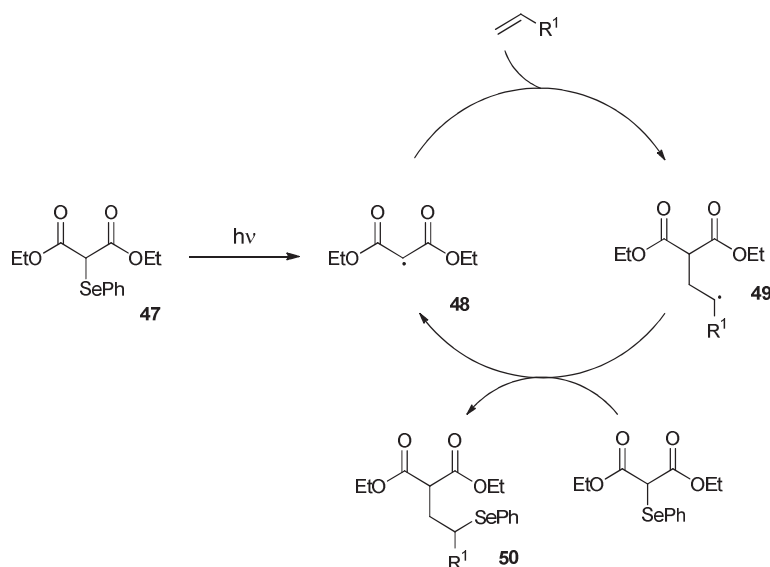
O esquema 11 mostra as etapas de adição oxidativa, coordenação, inserção e eliminação redutiva como possíveis mecanismos propostos para formação de diferentes alquenos utilizando paládio como catalisador.^{68,76} Segundo os autores a obtenção dos alquenos não foi influenciada pelos diferentes grupos alquila ligados aos alquinos testados, entretanto as conversões utilizando disseleneto de difenila em comparação aos disselenetos de dibenzila ou de dibutila foram completamente diferentes. De modo que os rendimentos alcançaram 98% para o disseleneto de difenila, 24% para disseleneto de dibutila e 0% de conversão para o disseleneto de dibenzila.^{68,75}



Esquema 11. Ciclo de acoplamento usando paládio para formação de olefinas com configuração Z.

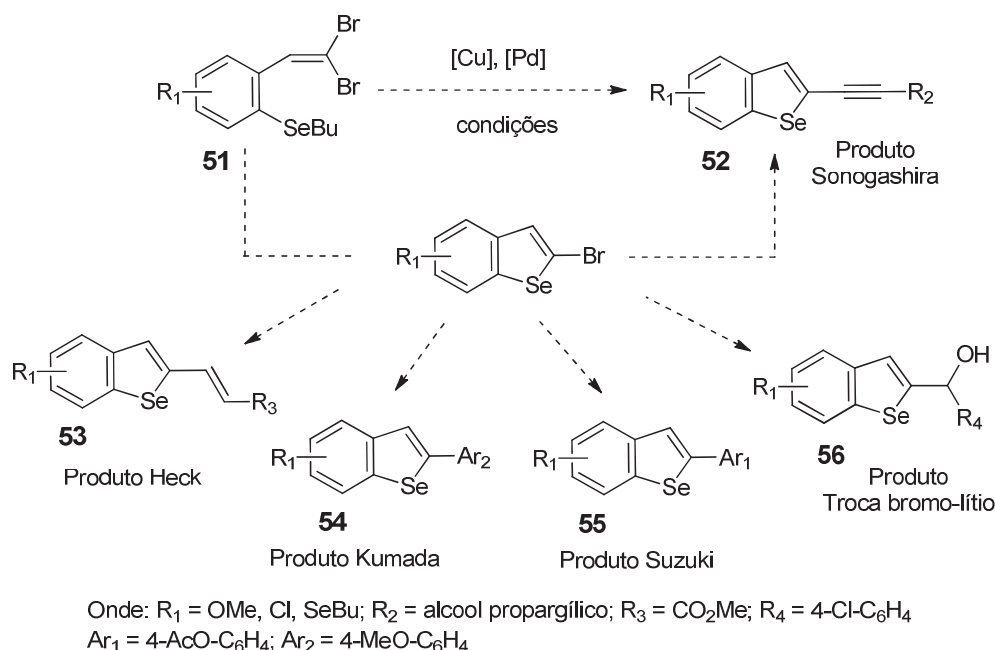
Embora as metodologias envolvendo metais de transição apresentem diversas vantagens quanto a seletividade e ótimos rendimentos, existem desvantagens econômicas, devido principalmente aos gastos e problemas associados ao descarte desses metais.⁷⁷

Dentre as várias aplicações interessantes de selenetos orgânicos existem os precursores de espécies radiculares para formação de ligação C-C (esquema 12).^{78,79} Bayers e Lane reagiram o 2-fenilselenomalonato de dietila (**47**) com vários alquenos vinílicos para obtenção de vários produtos derivados do propanodienoato de dietila com bons rendimentos. A irradiação do composto **47** levou a formação do composto **48**. Este por sua vez, reage com um substrato vinílico e posteriormente abstrai o radical fenilseleneto para a formação do composto **50**. Neste processo é importante a presença de grupos que estabilizem o primeiro radical (composto **48**) formado, para a formação mais eficiente do composto **50**.⁸⁰



Esquema 12. Adição de 2-fenilselenomalonato a um alqueno via transferência radicalar.

Outro exemplo de formação de ligação C-C é a reação dos selenofenos **52-56** obtidos por Bilheri, 2017 (esquema 13), utilizando cobre e paládio e um seleneto de dibromovinila, a partir de reações em cascata que deram origem à produtos que são classicamente sintetizados pelas reações do tipo: Sonogashira, Heck, Kumada e Suzuki.⁸¹



Esquema 13. Selenofenos obtidos utilizando reação em cascata com catalizadores de cobre e paládio.

Embora o desenvolvimento de metodologias de obtenção de selenetos e disselenetos orgânicos com maiores seletividades em condições mais brandas, com o uso de metais de transição seja crescente, existe uma tendência recente, na busca pelo o desenvolvimento de metodologias mais baratas e com menos impacto ao meio ambiente.^{54,82-84} Por isso a síntese de organocalcogenetos partindo de substratos mais baratos e menos tóxicos ou que possam oferecer metodologias com menor impacto ambiental, é de grande importância e relevância para a química.^{82,85,86} De modo que novas metodologias que possam dar acesso a diferentes selenetos e disselenetos tem sido foco da área de síntese de selenetos orgânicos nos últimos anos.^{54,82-84,87}

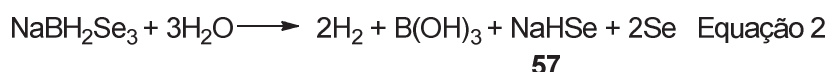
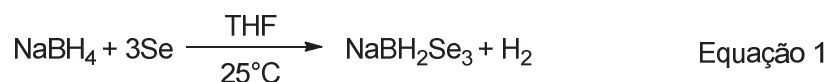
1.3 Síntese e aplicações das espécies NaHSe e Na_2Se_2

Dentre as metodologias que empregam selênio elementar de forma menos agressiva ao meio ambiente, está a que utiliza as espécies inorgânicas de selênio NaHSe e Na_2Se_2 , pois estas podem ser preparadas *in situ*, e não utilizam metais de transição.^{88,89}

As espécies NaHSe (composto **57**) e Na_2Se_2 (composto **58**) podem ser facilmente obtidas utilizando o gás H_2Se em água ou etanol utilizando etóxido de sódio, carbonato de sódio ou hidróxido de sódio como bases.⁹⁰⁻⁹² Os compostos **57** e **58** podem ser obtidos também em solventes apróticos com sódio ou potássio metálico.^{52,53,93}

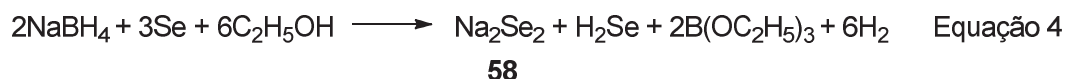
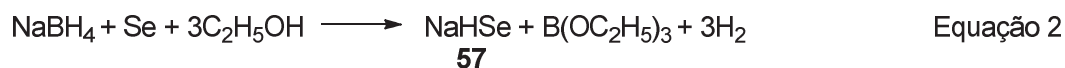
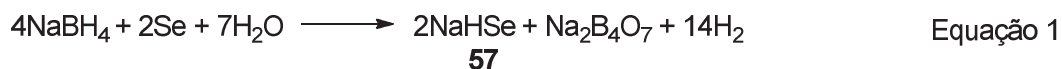
Devido a alta toxicidade do gás H_2Se , os compostos **57** e **58** são geralmente obtidos controlando-se a estequiometria entre borohidreto de sódio e selênio elementar em dimetilformamida (DMF), sendo também utilizado o etanol como solvente alternativo mais barato e de menor toxicidade.

A primeira vez que foi publicado um estudo sobre a reação entre borohidreto de sódio e selênio elementar foi feito por Lalancette e colaboradores em 1968.⁹⁴ Nesse trabalho os autores estudavam a mistura de enxofre elementar e borohidreto de sódio em tetrahidrofurano (THF) e propuseram a formação do composto NaBH_2S_3 extrapolando a formação do mesmo tipo de estrutura para o átomo de selênio (esquema 14).



Esquema 14. Equações apresentadas por Lalancette e colaboradores para formação do complexo NaBH_2Se_3 e sua posterior hidrólise obtendo-se NaHSe .⁹⁴

Klayman e Griffin em 1973⁵³ publicaram um estudo com os compostos **57** e **58** gerados a partir de selênio elementar e borohidreto de sódio em etanol e/ou em água e mediram a quantidade de hidrogênio liberado durante a reação buscando refutar a espécie descrita por Lalancette. Neste trabalho foram apresentadas quatro equações para explicar a formação dos compostos **57** e **58** (Esquema 15).



Esquema 15. Equações apresentadas por Klayman e Griffin para explicar a formação do composto **57** e **58**.⁵³

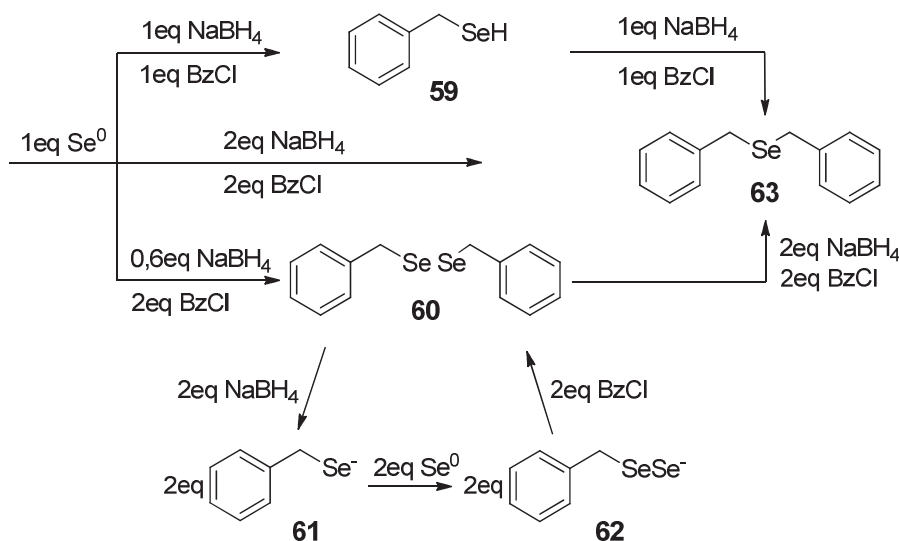
Desde a década de 1970 foram publicados vários trabalhos tentando identificar as espécies NaHSe e Na_2Se_2 formadas quando utilizado borohidreto de sódio e selênio elementar de forma precisa. Devido a limitações experimentais, McFarlane 1972 e Eggert 1986 não puderam identificar de forma precisa os diferentes poliselenetos de dialquila estudados em seus trabalhos.^{95,96}

Os compostos **57** e **58** apenas puderam ser avaliadas com mais precisão experimental utilizando RMN ^{77}Se por Cusick, 1991 que observou um rápido equilíbrio entre os compostos **57** e **58**, contudo não encontrou provas da formação do composto **58** por haver um desproporcionamento desse composto para a espécie Se_m^{-2} e $\text{Se}_{(s)}$.⁹⁷

Bjoergvinsson, 1991 também identificou o composto **57**, contudo a existência do composto **58** foi fortemente dependente da temperatura e do solvente utilizado em seu experimento, de modo que este não pode ser estabilizado e não pode ser observado.⁹⁸

Mesmo com os bons resultados publicados quanto a obtenção dos compostos **57** e **58**, os trabalhos citados acima se mostraram conflitantes quanto a identificação dessas duas espécies por RMN ^{77}Se .⁹⁵⁻⁹⁸

Apenas em 2014 Mello e colaboradores⁹⁹ sintetizaram cuidadosamente os compostos NaHSe (**57**) e Na_2Se_2 (**58**) variando as proporções entre selênio elementar e borohidreto de sódio em etanol, capturando essas duas espécies com cloreto de benzila e acompanhando a formação seletiva dos produtos por RMN de ^{77}Se (esquema 16).⁹⁹



Esquema 16. Sequência reacional para síntese de disseleneto de dibenzila e seleneto de dibenzila usando selênio elementar, borohidreto de sódio em etanol e cloreto de benzila.⁹⁹

Utilizando o composto **57** em reações de uma e duas etapas foi possível a obtenção do composto **63**. Na rota utilizando duas etapas, um equivalente de selênio elementar e borohidreto de sódio foram utilizados, assim como um equivalente de cloreto de benzila para a formação do composto **59**. Este por sua vez foi deprotonado com mais um equivalente de borohidreto de sódio e o selenolato gerado foi capturado com mais um equivalente de cloreto de benzila para obtenção do composto **63**.

O seleneto de dibenzila também foi obtido utilizando o composto **57** em apenas uma etapa, utilizando dois equivalentes de borohidreto de sódio e um de selênio elementar, assim como dois equivalentes de cloreto de benzila. Utilizando o composto **58**, também foi possível obter o composto **63** em uma etapa ou duas etapas. Para isto foi utilizado dois equivalentes de borohidreto de sódio e três equivalentes de selênio elementar e dois equivalentes de cloreto de dibenzila para formação do composto **60** e

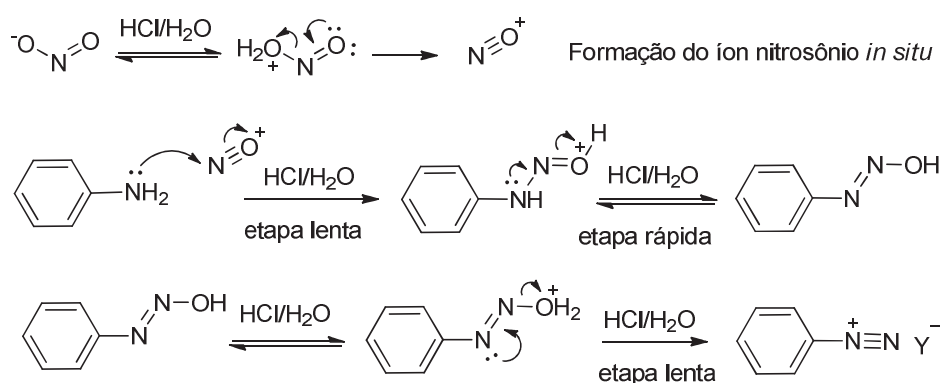
posterior redução desse composto *in situ* para formação do selenolato de benzila e depois sua captura com cloreto de benzila para formação do composto **63**.

Mello, 2014 sintetizou identificou os compostos **57** e **58** de forma indireta a partir da obtenção de selenetos e disselenetos de dibenzila, assim como o benzilselenol. Demonstrou por RMN de ^{77}Se que quando misturados borohidreto de sódio e selênio elementar em quantidades estequiométricas foi possível obter os compostos **57** e **58** seletivamente.

A formação de selenetos e disselenetos utilizando um haleto de alquila e os compostos **57** e **58** já foram descritos anteriormente na literatura,^{50,100} contudo apenas uma referência foi encontrada na literatura descrevendo a formação de selenetos aromáticos sem auxílio de metais a partir dos compostos **57** e **58**.¹⁰¹ Esta referência se trata do trabalho de Zhou publicado em 1991 onde foram obtidos diferentes selenetos aromáticos com rendimentos que variaram de 60-80% a partir da formação do composto **57** e sua posterior captura com sais de tetrafluorborato de arenodiazônio.¹⁰¹ Indicando que metodologias sintéticas para a obtenção de selenetos e disselenetos aromáticos sem a utilização de metais podem ser uma alternativa mais barata necessitando de mais investigações.

1.4 Reações com sais de arenodiazônio

Sais de arenodiazônio são comumente sintetizados utilizando um ácido mineral, o íon nitrosonio (gerado *in situ*) e uma amina aromática, como ilustrado no esquema 17. Embora sais de arenodiazônio sejam usados em solução, estes também podem ser isolados e até mesmo purificados em função da estrutura da amina e do contra íon utilizado.

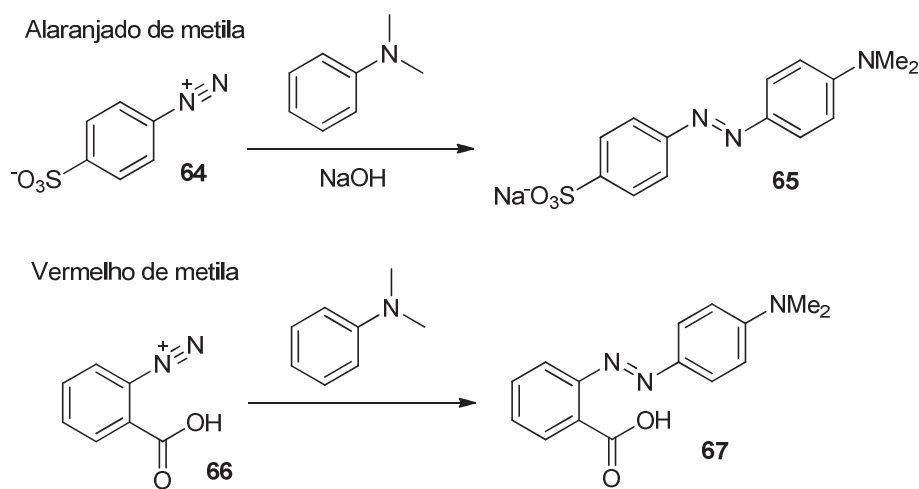


Onde: Y = haleto, BF_4^- , OTf^- , CF_3CO_2^- , NO_3^- , $1/2\text{SO}_4^{2-}$, OTs^- , HSO_4^-

Esquema 17. Mecanismo para formação do sal de arenodiazônio.

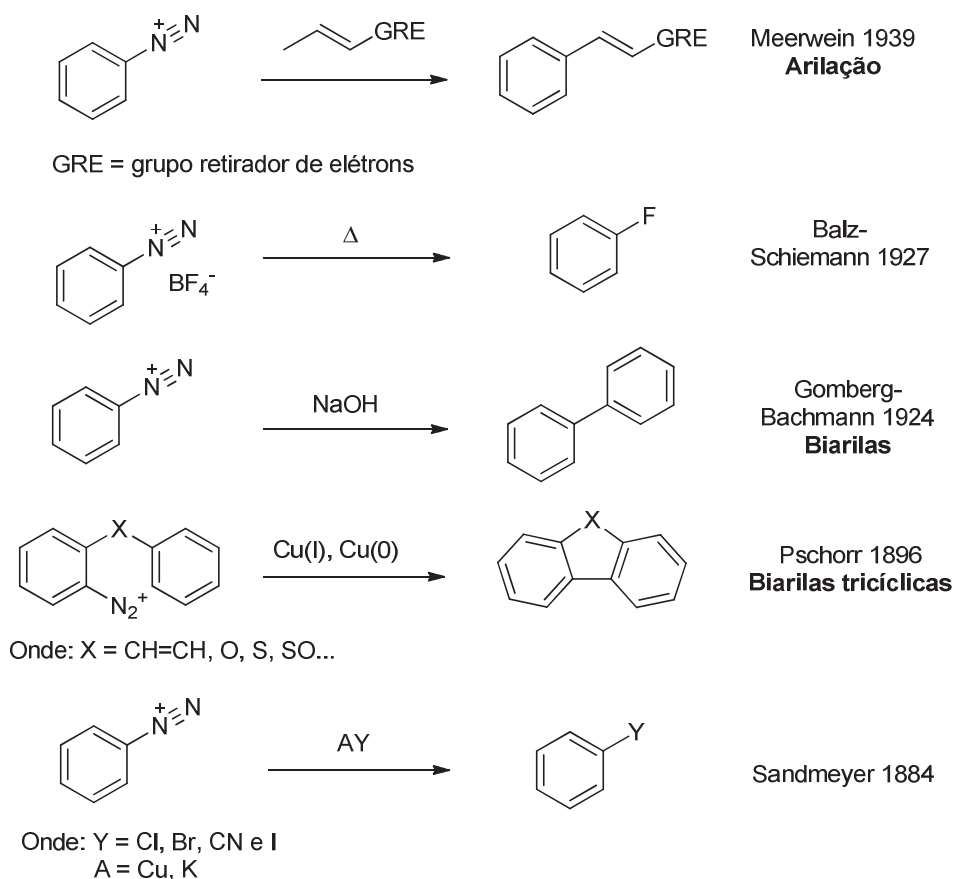
Desde sua descoberta em 1858 por Griess, sais de arenodiazônio são utilizados para as mais diversas aplicações sintéticas. Mas a principal aplicação ainda é na síntese de corantes, na forma de compostos diazo.¹⁰²

No esquema 18 são descritas as condições para a síntese de dois dos bastantes conhecidos indicadores: o alaranjado de metila (composto **65**) e o vermelho de metila (composto **67**). O alaranjado de metila em pH abaixo de 3,1, torna-se vermelho e quando em pH acima de 4,4 torna-se amarelo. No caso do vermelho de metila este torna-se vermelho em pH abaixo de 3,1 e tornando-se amarelo em pH acima de 6,2.¹⁰³



Esquema 18. Síntese do alaranjado de metila e vermelho de metila.

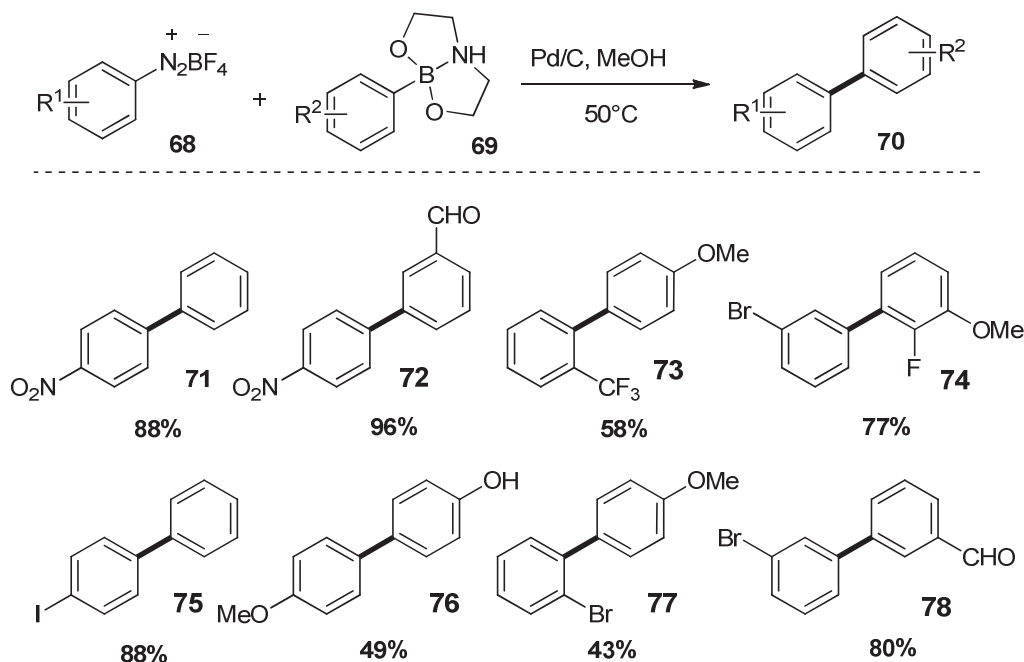
Sais de arenodiazônio são ferramentas extremamente versáteis em síntese orgânica que podem ser utilizados para obtenção de diversos compostos utilizados como bloco de construção. O esquema 19 ilustra as reações nomeadas desde a descoberta dos sais diazônio por Greiss até a arilação de Meerwein em 1939, onde são utilizados sais de cobre para obtenção de compostos monoarilados.¹⁰⁴



Esquema 19. Principais reações nomeadas envolvendo sais de arenodiazônio.

A descoberta por Doyle em 1977 sobre a possibilidade de síntese de sais de arenodiazônio em solventes ampliou as possibilidades sintéticas com uso de sais de arenodiazônio. Esta descoberta deu início ao uso do paládio como metal de transição que até então não tinha sido utilizado em reações com sais de arenodiazônio como eletrofílo.¹⁰⁴ A síntese utilizando paládio foi posteriormente aperfeiçoada nos trabalhos pioneiros de Kikukawa e Matusuda em 1977.¹⁰⁵

O uso de sais de arenodiazônio em síntese orgânica foi ampliado e desenvolvido, devido ao fato deste ser extremamente eletrofílico e poder ser utilizado em condições brandas. Em um trabalho publicado por Bonin, 2010 foram obtidos os compostos **71-78** em rendimentos moderados quando utilizados dioxazaborocanas (composto **69**) e tetrafluorborato de arenodiazônio (composto **68**) via acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura (esquema 20).¹⁰⁶

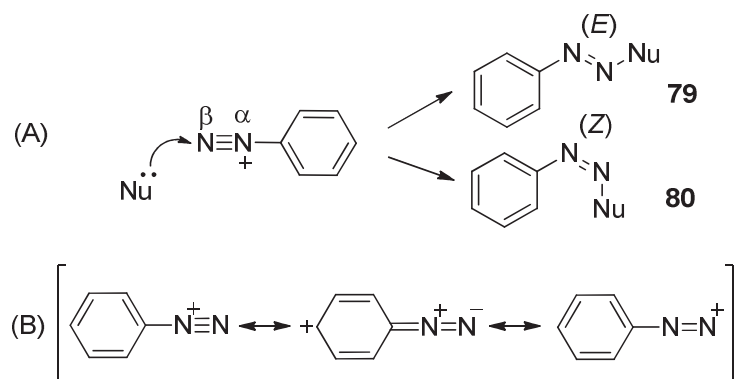


Esquema 20. Produtos obtidos utilizando sais de tetrafluorborato de arenodiazônio via acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura.¹⁰⁶

Embora grandes avanços tenham sido alcançados nas reações envolvendo sais de arenodiazônio, as discussões a respeito dos produtos obtidos das reações de diazotação (termo utilizado para saída do grupo N_2 de um sal diazônio) datam do final do século dezanove com de Hantzsch e Bamberger utilizando como nucleófilos os íons hidróxido, cianeto e sulfeto.^{103,107-113}

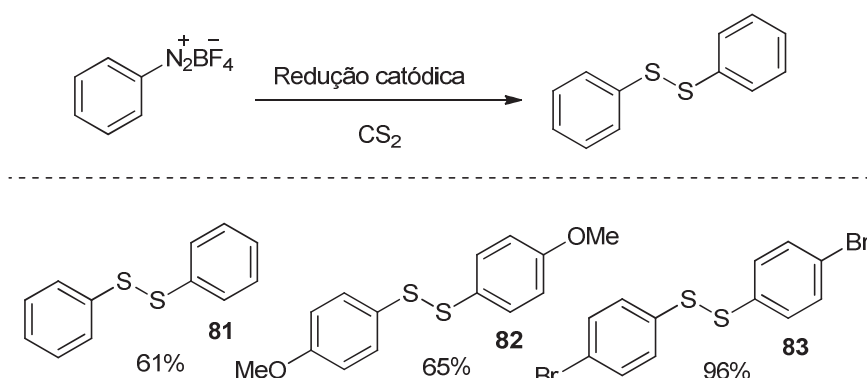
Entretanto o estudo mecanístico das reações envolvendo os sais de arenodiazônio, mais especificamente a saída no grupo N_2 , ganharam destaque e mais aprofundamento quando foi descoberto que o mecanismo de dediazotação pode acontecer via catiônica ou radicalar gerando diferentes produtos.¹¹⁴ Canning e colaboradores observaram que diferentes solventes podem influenciar na cisão da ligação carbono-nitrogênio em sais diazônio, dando origem a diferentes mecanismos reacionais durante a dediazotação.¹¹⁵

Os sais de arenodiazônio são caracterizados por um nitrogênio α e outro β ao anel aromático, sendo o nitrogênio β o mais eletropositivo devido à deficiência eletrônica do nitrogênio α (esquema 21).¹¹⁶ O átomo de nitrogênio β por estar susceptível a um ataque nucleofílico pode formar alquil ou aril diazo compostos **79** e **80** com configuração *Z* ou *E* com favorecimento da configuração *E*. (esquema 21).¹¹⁷



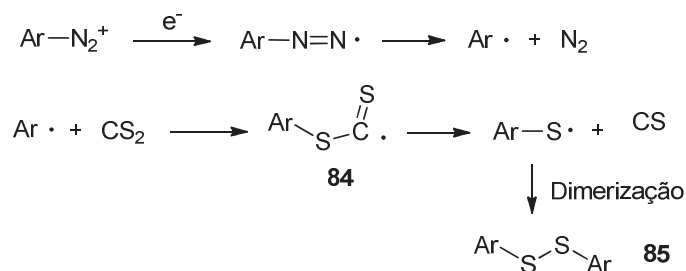
Esquema 21. (A) Configurações *E* e *Z* do fenil azobenzeno após ataque nucleofílico ao nitrogênio β (B) Estruturas de ressonância do arenodiazônio.

A importância sintética e a versatilidade das reações envolvendo sais de arenodiazônio são notórias e são evidenciadas não apenas pelas publicações envolvendo a formação da ligação C-C, mas também pelas publicações recentes envolvendo a formação de ligações, carbono-enxofre **81-83**, carbono-selênio e carbono-telúrio utilizando métodos não convencionais (esquemas 22 e 24).^{101,104,105,118,119}



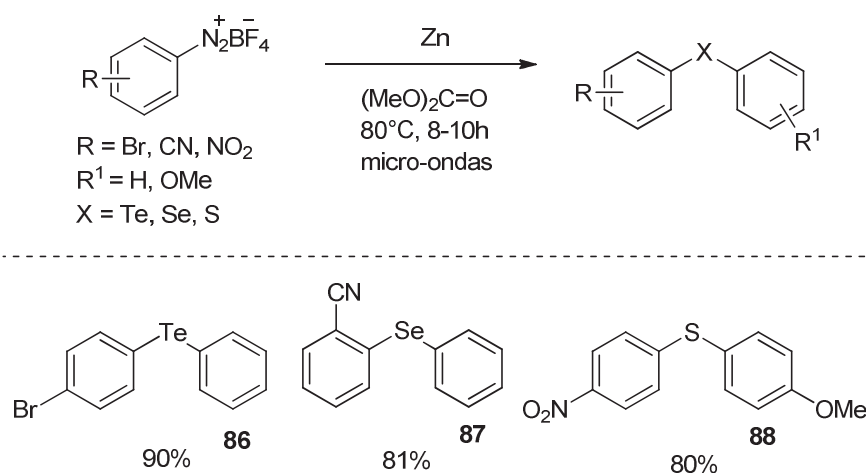
Esquema 22. Síntese de dissulfetos simétricos utilizando de sais de tetrafluorborato de arenodiazônio via redução catódica.

Na metodologia ilustrada no esquema 22 dissulfeto de carbono é utilizado como solvente e papel crucial na formação dos produtos uma vez que esse reage com o radical formado para dar origem ao intermediário **84** e posteriormente a consequente dimerização e formação da ligação do dissulfeto de difenila **85** (esquema 23).



Esquema 23. Mecanismo proposto para formação de dissulfetos utilizando CS₂ via redução catódica.¹¹⁸

Kundu e colaboradores em 2012 publicaram um trabalho no qual foi obtido teluretos, selenetos e sulfetos não simétricos com rendimento de 80-90% utilizando microondas e zinco como catalizador (esquema 24).



Esquema 24. Síntese de teluretos, selenetos e sulfetos não simétricos utilizando de sais de tetrafluorborato de arenodiazônio usando micro-ondas e zinco como catalizador.

Dada a versatilidade sintética dos sais de arenodiazônio e sua conhecida reatividade como eletrófilos, assim como a possibilidade de obtenção baseada na reação do tipo Stadler-Ziegler,¹²⁰ assim como os excelentes resultados obtidos por nosso grupo de pesquisa, surgiu a possibilidade de obter selenetos e disselenetos simétricos e não simétricos, utilizando derivados de sais de tetrafluorborato de arenodiazônio como agente arilante para capturar os compostos NaHSe (**57**) e Na₂Se₂ (**58**) permitindo a formação da ligação carbono (*sp*²) selênio sem o uso de metais.

Como mencionado no tópico 1.3, apenas uma referência foi encontrada descrevendo a síntese de selenetos orgânicos a partir de selênio elementar e borohidreto de sódio.¹⁰¹ Esta referência é bastante citada, contudo nenhum trabalho foi encontrado na literatura descrevendo a reprodução desta metodologia, assim decidiu-se investigar primeiramente esta reação para iniciar nosso trabalho de síntese utilizando os compostos **57** e **58**.

2 OBJETIVO GERAL

Investigar a reação de diarilação usando o ânion NaHSe com sais de tetrafluorborato de arenodiazônio e aplicar esta reação na síntese de selenetos de organoila simétricos e não simétricos.

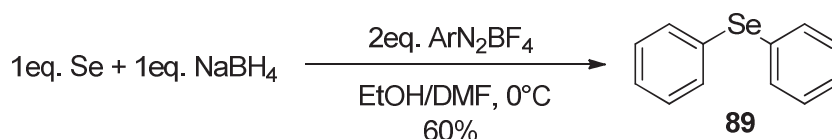
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar seletivamente a espécie NaHSe ;
- Sintetizar sais de tetrafluorborato de arenodiazônio;
- Sintetizar diarilselenetos simétricos e não simétricos a partir da alquilação e arilação da espécie NaHSe utilizando haletos de alquila e tetrafluorborato de arenodiazônio;
- Sintetizar os materiais de partida para a obtenção de enantiômeros das selenoamidas derivadas dos aminoácidos: *L*-alanina, *L*-valina e *L*-fenilalanina;

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Estudo da metodologia descrita por Zhou, 1991¹⁰¹

Para atingir os objetivos propostos deste trabalho, inicialmente foi investigada a reação para a obtenção do seleneto de difenila publicada por Zhou e colaboradores, uma vez que não existe relato da reprodução desta metodologia em outros artigos na literatura desde sua publicação nos anos 1990. Neste trabalho os autores descreveram a obtenção de seleneto de difenila a partir do composto NaHSe (**57**) gerado *in situ* e a posterior diarilação com tetrafluorborato de arenodiazônio como descrito no esquema 25.



Esquema 25. Condições e reagentes para formação do seleneto de difenila reportada por Zhou e colaboradores.¹⁰¹

A reação para obtenção do seleneto de difenila foi repetida três vezes nas mesmas condições descritas por Zhou e colaboradores e o melhor resultado obtido foi de 17% de rendimento do composto **89** após purificação.

Não foi possível repetir o resultado descrito por Zhou, uma vez que o rendimento descrito para o composto **89** nas mesmas condições foi de 60%. A análise do produto **89** foi realizada por RMN de ¹H (figura 5). No espectro da figura 5 foi possível verificar a presença de um multiplete em 7,2 ppm referente aos hidrogênios meta e para integrando para 3H e um multiplete em 7,4 ppm referente aos hidrogênios orto ao selênio integrando para 2H. Foi observado sempre uma mistura de disseleneto e seleneto de difenila, em função do multiplete em 7,6 ppm correspondente aos hidrogênios em orto ao selênio do disseleneto de difenila.

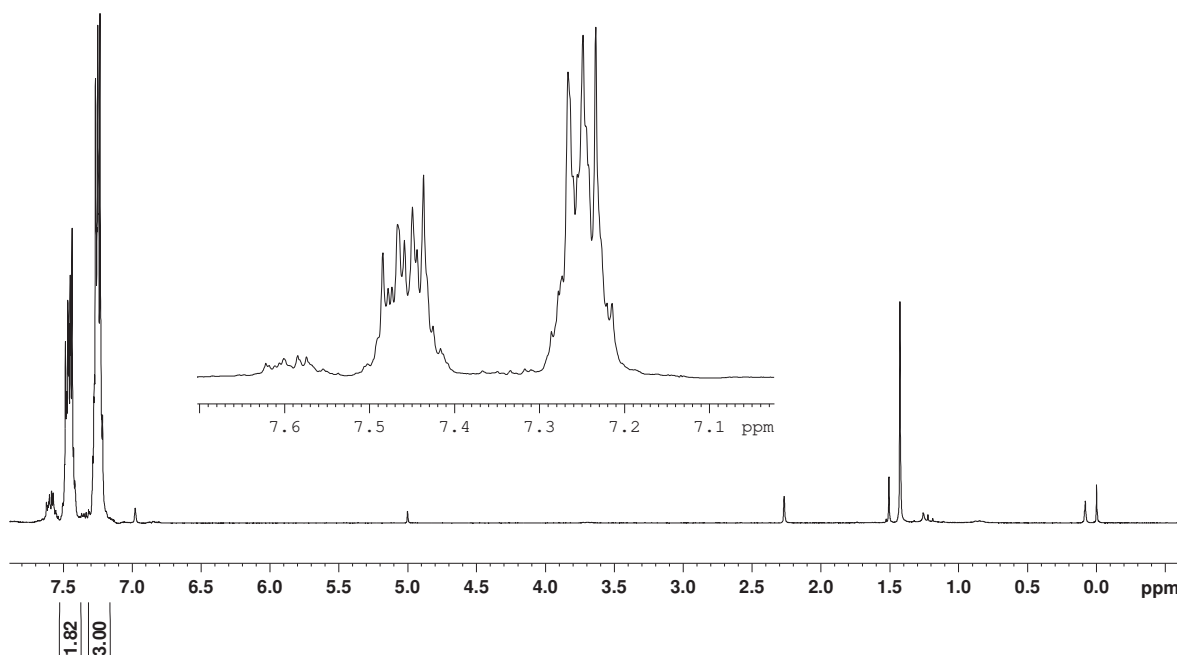


Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto **89** após reprodução da metodologia descrita por Zhou, 1991.

Durante todos os experimentos foi observada a formação de vários subprodutos que foram analisados por cromatografia em camada delgada (CCD), indicando a possível formação de diazo compostos, uma vez que estes são facilmente identificados por sua intensa coloração. Também foi possível observar a formação de um precipitado de cor vermelha durante as reações, que posteriormente foi identificado como selênio elementar na sua forma alotrópica vermelha.

3.2 Reprodução da metodologia descrita por Zhou e colaboradores usando coluna de MnO

É conhecido que a espécie NaHSe pode ser facilmente oxidada a selênio elementar na presença de oxigênio.¹²¹ Para evitar a possibilidade de contaminação por oxigênio na linha de gás inerte utilizada nos experimentos, foi decidido utilizar uma coluna de óxido de manganês II em todas as reações que foram feitas neste trabalho, principalmente nas reações em escala abaixo de 1mmol, uma vez que este pode ser oxidado muito facilmente a óxido de manganês (III). Esta coluna é utilizada comumente nas linhas de gás para reações extremamente sensíveis a oxigênio.¹²²

A reação descrita em 3.1 foi repetida utilizando uma coluna de óxido de manganês e após duas tentativas para obtenção do composto **89** os resultados foram essencialmente os mesmos nas mesmas condições e escala descrita por Zhou e colaboradores.

O consumo de todo o tetrafluorborato de arenodiazônio foi observado após duas horas de reação (a identificação do consumo de tetrafluorborato de arenodiazônio foi feito

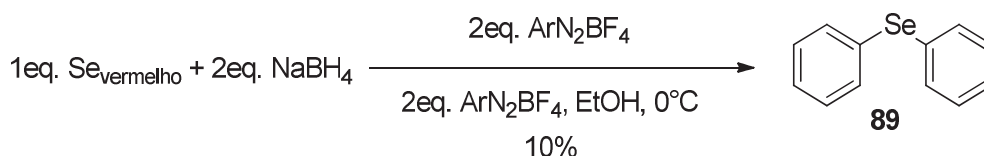
utilizando o β -naftol),¹²³ assim como a formação do mesmo precipitado vermelho descrito anteriormente.

Em todas as reações realizadas foi obtido de 50-60% da massa de selênio utilizada no início das reações, assim como 17% de rendimento do composto **89**, assim como vários subprodutos que não puderam ser identificados.

3.3 Redução do selênio precipitado durante as reações de formação do seleneto de difenila

Para confirmar se o precipitado formado se tratava de selênio elementar foi feita a redução do sólido vermelho com uma solução de borohidreto de sódio em etanol e posteriormente foi feita a captura do composto **57**, caso esta tenha sido formada no meio, com a adição do tetrafluorborato de arenodiazônio (esquema 9).

Foi feita a análise da reação por CCD, após reação segundo o esquema 26 e foi observado a formação de seleneto de difenila e subprodutos que não puderam ser identificados.



Esquema 26. Condições reacionais para redução do precipitado gerado durante a reprodução do experimento reportado por Zhou e colaboradores.

A formação do seleneto de difenila nesse experimento confirmou que o precipitado era selênio elementar em sua forma alotrópica vermelha.¹²⁴ O que indicou que houve a oxidação da espécie do composto **57** durante a reação, mesmo com a utilização da coluna com óxido de manganês.

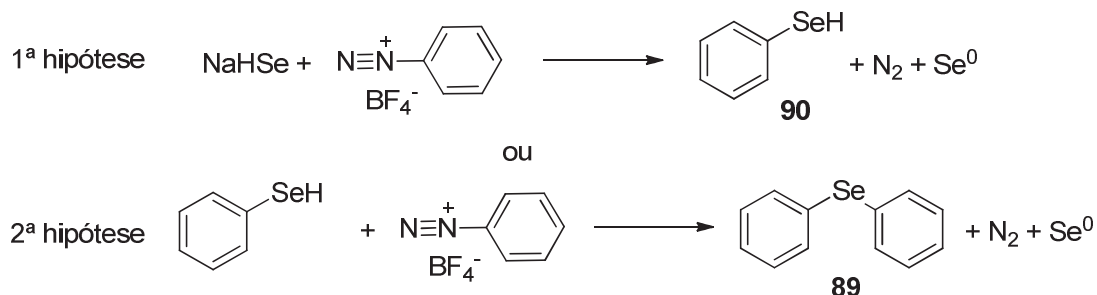
Este resultado confirmou a oxidação da espécie NaHSe sem influência da presença de qualquer oxigênio residual oriundo da linha de gás utilizada nos experimentos.

Para entender o que estava acontecendo durante a reação e do porque os rendimentos de seleneto de difenila não ultrapassaram 17%, mesmo tomando-se todos os cuidados experimentais, foram levantadas duas hipóteses.

A primeira hipótese seria que a arilação do composto **57** não estava ocorrendo de forma completa e grande parte dessa espécie era oxidada a selênio elementar por um motivo não conhecido (esquema 27, 1ª hipótese).

A segunda hipótese era de que o fenilselenol (composto **90**) estava sendo obtido de forma satisfatória, contudo havia algum problema de reatividade deste composto com

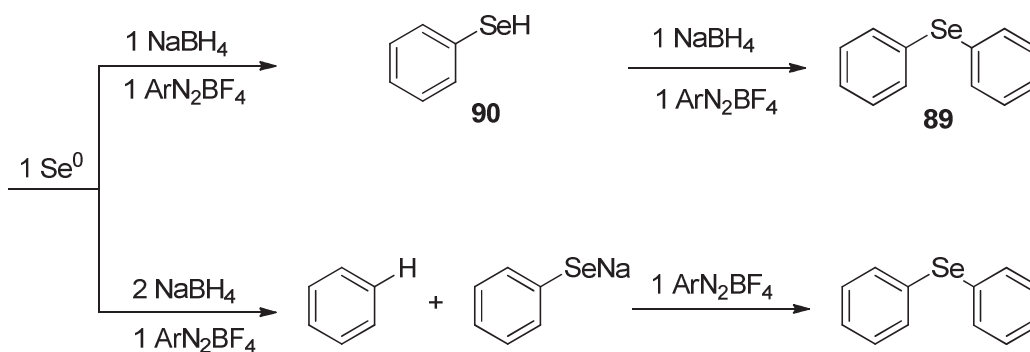
o tetrafluorborato de arenodiazônio (esquema 27, 2ª hipótese), uma vez que estávamos obtendo apenas 17% do composto **89** (esquema 27).



Esquema 27. Hipóteses levantadas sobre o baixo rendimento para síntese de seleneto de difenila a partir de selênio elementar e borohidreto de sódio em etanol, usando tetrafluorborato de arenodiazônio.

Para contornar o problema do baixo rendimento do seleneto de difenila e entender o que estava ocorrendo durante as reações, foi dado prosseguimento aos experimentos buscando sintetizar o composto **89** em uma e duas etapas, variando a estequiometria do borohidreto de sódio e o selênio elementar (esquema 28).

Este experimento, além de indicar se o problema do baixo rendimento do seleneto de difenila estaria atrelado à primeira ou a segunda hipótese levantada no esquema 28, indicaria se o rendimento do seleneto de difenila seria afetado por um excesso de NaBH_4 ³⁶, ou se o problema estava associado a etapa de formação do composto **90**.



Esquema 28. Síntese do seleneto de difenila usando um e dois equivalentes de NaBH_4 em etanol.

3.4 Reação para obtenção do seleneto de difenila em uma e duas etapas

Para testar as duas hipóteses levantadas foram realizadas quatro tentativas de síntese do composto **89** de ambas as maneiras descritas no esquema 28.

Os rendimentos das reações em uma etapa, não ultrapassaram 12% após purificação, enquanto que os rendimentos das reações em duas etapas não ultrapassaram 17%, com pelo menos 5-8% de contaminação com disseleneto de difenila, sendo observada sempre a formação de vários subprodutos, que foram detectados por CCD, assim como a formação de selênio elementar vermelho.

Os resultados obtidos nesta etapa indicaram que o baixo rendimento do seleneto de difenila está atrelado a formação do fenilselenol na primeira parte da reação e que o dobro da quantidade de borohidreto de sódio usada na primeira etapa da reação não afetou significativamente o rendimento global da reação.

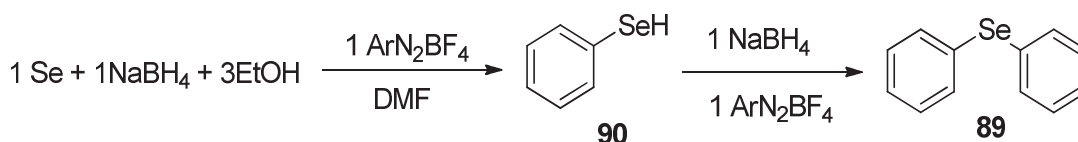
Após duas horas de reação foi retirada de uma alíquota do meio reacional e o composto **57** ainda pode ser observado, contudo o tetrafluorborato de arenodiazônio nesse mesmo período foi consumido (esta análise foi feita qualitativamente utilizando β -naftol como indicador, uma vez que este reage com sais de diazônio e formam diazo compostos que podem ser facilmente identificados por sua intensa coloração). Isso reforçou ainda mais que o problema para obtenção do seleneto de difenila está atrelado à primeira parte da reação, onde há a formação do composto **90** como indicado no esquema 27 (1ª hipótese).

3.5 Reação para obtenção do seleneto de difenila utilizando DMF como solvente de reação

Na literatura a obtenção do composto **57** utilizando dimetilformamida (DMF) como solvente de reação já foi descrita. Então, em virtude das observações feitas durante nossos experimentos até esse momento, foi decidido alterar o solvente da reação, uma vez que a solubilidade do tetrafluorborato de arenodiazônio utilizado em etanol é ligeiramente baixa e isso poderia afetar a velocidade da reação.

Para estudar a influência o solvente na reação estudada foi utilizado como base experimental o trabalho publicado por Krief e colaboradores.³⁸ Neste trabalho os autores utilizam selênio elementar, borohidreto de sódio e etanol em quantidades estequiométricas, usando dimetilformamida como solvente para obter selenetos orgânicos a partir de haletos de alquila com ótimos rendimentos.

Para testar essa nova abordagem foi utilizado etanol como reagente, dimetilformamida como solvente e tetrafluorborato de arenodiazônio como agente arilante, como representado no esquema 29.



Esquema 29. Condições e reagentes para formação do seleneto de difenila adaptada da metodologia publicada por Krief e colaboradores usando selênio elementar e borohidreto de sódio.

Após cinco tentativas utilizando dimetilformamida como solvente da reação, não houve diferença em média dos rendimentos do composto **89**. Contudo foi possível verificar qualitativamente (por CCD) pouca formação de subprodutos após a reação e que houve uma maior evolução de nitrogênio, quando foi adicionada a espécie NaHSe no tetrafluorborato de arenodiazônio, em comparação a reação utilizando apenas etanol como solvente. A quantidade de selênio recuperada ao final da reação após mudança de solvente continuou inalterada.

Para testar a possibilidade de que tanto etanol quanto DMF poderiam estar influenciando no rendimento final da reação, também foi utilizado outros solventes como DMSO, acetonitrila e uma mistura de etanol/H₂O utilizando o mesmo protocolo descrito anteriormente, obtendo-se 12%, 14% e 15% de rendimento, respectivamente.

Os resultados em linhas gerais, quando foram avaliados outros solventes, não foram diferentes dos resultados obtidos quando foram comparadas as reações utilizando etanol ou DMF como solvente, indicando que o problema para obtenção do composto **89** não estava atrelado à natureza do solvente.

Outra variável testada foi a variação de temperatura uma vez que é conhecido que sais de tetrafluorborato de arenodiazônio podem ser sensíveis a temperaturas acima de 65°C. (referência) Foram repetidas as reações em DMF e etanol à -50°C, -20°C, 40°C e 60°C para obtenção do composto **89** e os rendimentos variaram de 10 a 18%. Após duas horas de reação não foi possível detectar a presença de tetrafluorborato de arenodiazônio usando o teste qualitativo com β naftol. Nas reações abaixo de 0°C após quatro horas ainda foi identificado tetrafluorborato de arenodiazônio.

Em todas as reações foi observada a formação de vários subprodutos, sendo possível a recuperação de pelo menos 60% de selênio elementar na sua forma alotrópica vermelha ao final das reações.

3.6 Reação de decomposição do tetrafluorborato de arenodiazônio utilizando DMF

Uma observação experimental importante durante o estudo foi de que ao solubilizar o tetrafluorborato de arenodiazônio em DMF a 25°C, a coloração da solução mudou rapidamente de branco para vermelho escuro, havendo uma rápida evolução de gás, indicando uma possível decomposição do tetrafluorborato de arenodiazônio.

Buscando comparar os produtos das reações foi feito um experimento de decomposição do tetrafluorborato de arenodiazônio utilizando apenas DMF e outra reação utilizando o composto **57** em DMF segundo o esquema 29, durante o mesmo tempo e temperatura. Os resultados indicaram que houve a formação dos mesmos produtos com formação predominante de benzeno e sem alteração no rendimento global do composto **89**.

Em outro experimento comparativo, foi realizada a síntese do composto **89** segundo o esquema 29 e o esquema 26 usando etanol como solvente. Este experimento mostrou que houve a decomposição do tetrafluorborato de arenodiazônio em duas horas à temperatura ambiente e que o composto **57** poderia estar catalisando a decomposição do tetrafluorborato de arenodiazônio. Os produtos de ambas as reações foram analisados por CG-FID e foi possível verificar a formação exclusiva de benzeno em ambos os experimentos (figura 6).

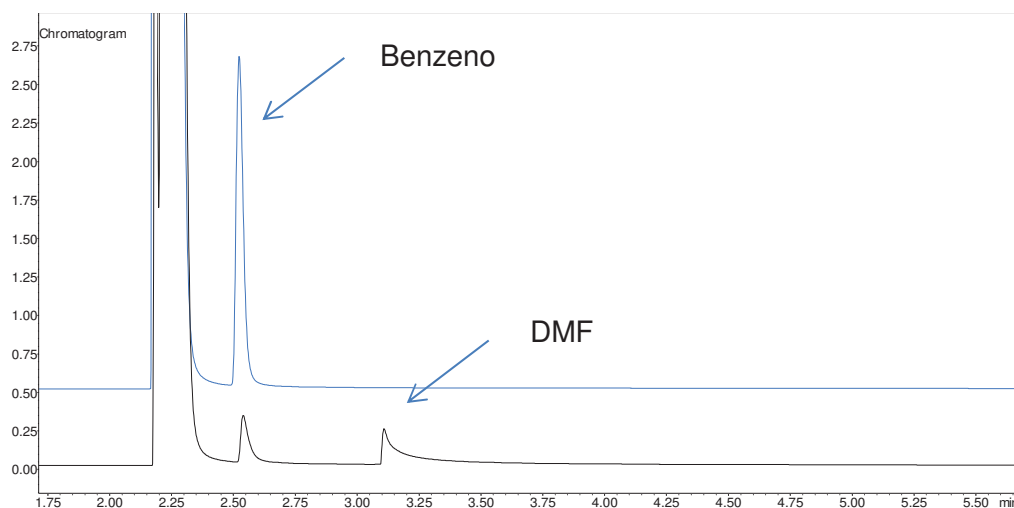


Figura 6. Análise por CG-FID dos produtos da reação de decomposição em DMF (cromatograma preto) e da reação utilizando a reação da espécie NaHSe em etanol (cromatograma azul).

Uma busca na literatura indicou uma única referência que descreveu a redução do tetrafluorborato de 4-nitroarenodiazônio para nitrobenzeno, mas em condições diferentes da utilizada em nosso experimento.^{125,126} Os autores utilizaram nitrito orgânico para

formação do diazônio em apenas DMF como solvente a 65°C, de modo que não é possível comparar os resultados obtidos.

3.7 Investigação dos produtos gerados nas reações para obtenção do seleneto de difenila

Para entender quais as possíveis rotas mecanísticas para obtenção de seleneto de difenila e a formação de benzeno, tentou-se identificar e quantificar todos os possíveis subprodutos das reações usando o composto **57** em etanol e DMF. Em função da possibilidade de formação de benzeno (80,1°C, ponto de ebulição), fenilselenol (71-72°C ponto de ebulição), seleneto de difenila (115-117°C ponto de ebulição) e disseleneto de difenila (60-64°C ponto de fusão), além do etanol (78,2°C ponto de ebulição) presente nas reações usando este como solvente, foi escolhido 78°C como temperatura para destilação do meio reacional. Os produtos que não puderam ser destilados foram filtrados em sílica gel 60 e também foram analisados por CG-FID.

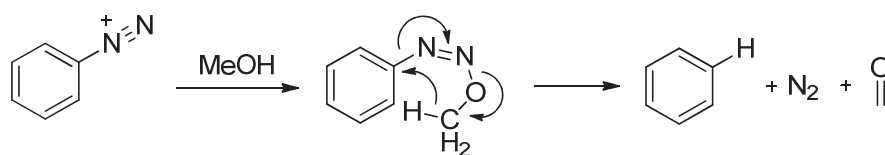
Os produtos das reações utilizando etanol como solvente mostraram perfis semelhantes por CG-FID, ao passo que foram identificados benzeno entre 40-60% em função da quantidade de tetrafluorborato de arenodiazônio utilizado. Também foi identificado bifenila em quantidade abaixo de 5%.

A presença de benzeno na mistura reacional numa média de 50% indicou que grande parte do tetrafluorborato de arenodiazônio foi reduzido a benzeno nas reações utilizando etanol como solvente. A presença de bifenila pode indicar uma possível decomposição via radicalar, contudo são necessários mais estudos para esta confirmação. O composto **89** foi identificado na reação utilizando etanol como solvente, contudo não houve mudança significativa qualitativamente e quantitativamente.

Nas reações feitas em DMF apenas 6% de benzeno pode ser identificado sem a presença de bifenila. Esta análise mostrou que a quantidade de benzeno foi diminuída drasticamente em função da troca do solvente e que este está intimamente ligada a redução do tetrafluorborato de arenodiazônio, contudo essa mudança não influenciou o rendimento do composto **89**, que não ultrapassou 20% em média. Vários subprodutos formados de coloração vermelha assim como selênio elementar na sua forma alotrópica vermelha foram observados, mas não puderam ser identificados.

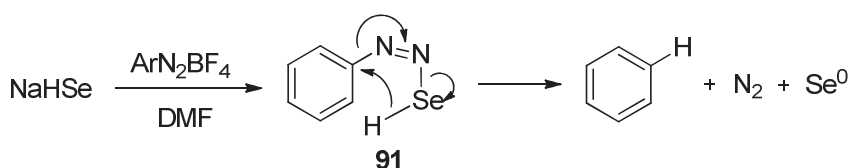
Os outros produtos das reações usando etanol ou DMF como solvente, ainda não foram totalmente elucidados, mas a formação de benzeno quando foi utilizado etanol como solvente pode estar ligada a transferência de hidreto por um mecanismo concertado com participação do solvente (esquema 30), assim como a participação do composto **57** (esquema 31). O mecanismo pelo qual o tetrafluorborato de arenodiazônio é decomposto por etanol foi baseado no que já foi descrito na literatura envolvendo metanol

que foi usado como solvente,²⁷ contudo não se sabe exatamente como se inicia este processo ou qual espécie é responsável pela formação do cátion formado na reação descrita por Canning, 1998.²⁸



Esquema 30. Proposta para decomposição do tetrafluorborato de arenodiazônio quando é utilizado metanol como solvente.

Considerando que sais de arenodiazônio são espécies eletrofílicas, e que é possível uma reação de adição ao nitrogênio β do diazônio quando existe um nucleófilo presente na reação,¹¹⁷ foi proposto também que por similaridade, na reação utilizando DMF como solvente, o composto **57** também poderia adicionar ao nitrogênio β do tetrafluorborato de arenodiazônio formando o selenoazocomposto **91** e poderia transferir um hidreto para formar benzeno através de um mecanismo semelhante ao proposto no esquema 31.



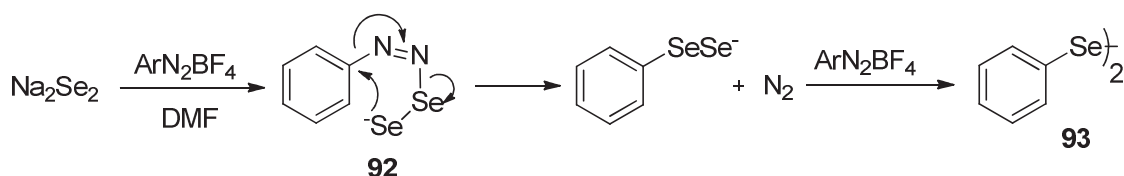
Esquema 31. Mecanismo proposto para formação do benzeno na reação envolvendo a espécie NaHSe.

Este mecanismo explica a formação de benzeno e a oxidação do selênio para selênio elementar, assim como os baixos rendimentos do seleneto de difenila nas reações onde foi utilizado DMF.

3.8 Reação utilizando a espécie Na_2Se_2

Em função dos resultados obtidos para ambos os solventes, etanol e DMF em que o composto **57** poderia adicionar ao nitrogênio β do tetrafluorborato de arenodiazônio formando benzeno, foi sintetizado o composto **58** em DMF para obter o disseleneto de difenila e evitar a transferência de um hidreto durante a reação como demonstrado no esquema 32.

Para confirmar se a redução do tetrafluorborato de arenodiazônio ocorreu em função do átomo de hidrogênio ligado ao selênio na espécie NaHSe foi sintetizada a espécie Na_2Se_2 (esquema 32) para evitar a transferência de um hidreto (esquema 14).



Esquema 32. Mecanismo proposto para formação do composto **93** na reação envolvendo a espécie Na_2Se_2 .

Após reação segundo o esquema 32 foi feita a destilação e quantificação de benzeno oriundo da mistura reacional e foi encontrado apenas 0,1% de rendimento. Apesar da quantidade de benzeno ter diminuído drasticamente, o rendimento do composto **93** não ultrapassaram 15% em diferentes temperaturas e vários subprodutos foram observados.

Para avaliar a influência da temperatura nessas reações, também foram feitas outras três reações utilizando DMF como solvente à -50°C , 0°C e 40°C utilizando o composto **57** os rendimentos foram 18, 16 e 15% respectivamente nas temperaturas testadas.

Em função dos resultados obtidos e do conhecimento que os sais de tetrafluorborato de arenodiazônio são mais estáveis que os cloretos correspondentes e que esta estabilidade, poderia estar influenciando na reatividade da espécie NaHSe . Foi decidido estudar a reação usando o cloreto de arenodiazônio em etanol e DMF para verificar sua influência na reação.

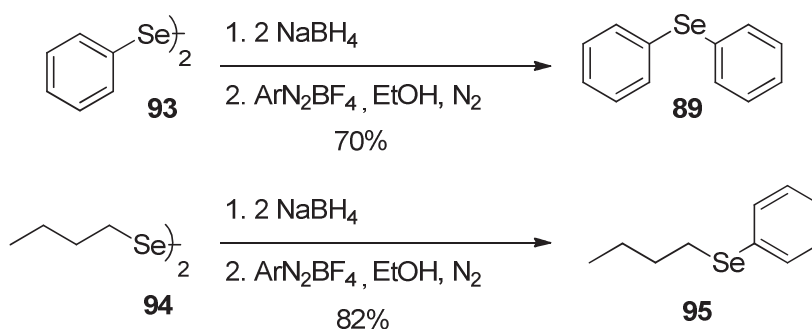
Após reação utilizando o cloreto de arenodiazônio não foi possível observar nenhuma mudança significativa nos resultados utilizando as espécies NaHSe e Na_2Se_2 . Os rendimentos do seleneto de difenila e disseleneto de difenila variaram entre 12-20%, indicando que o problema pode está atrelado a reatividade das espécies NaHSe e Na_2Se_2 .

Após ter realizado vários experimentos alterando: a estequiometria de borohidreto de sódio, solventes, temperaturas, tempo reacionais, o contra íon do arenodiazônio, assim como a utilização do composto **58**, percebeu-se que essas variáveis não foram determinantes para mudança significativa do rendimento da síntese do composto **89**, de modo que os dados reunidos não foram suficientes para compreender completamente o mecanismo da reação e nem entender quais são as etapas críticas.

3.9 Reação utilizando os selenolatos de fenila e butila

Sabendo que grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica podem influenciar a nucleofilicidade do selênio, decidiu-se estudar a influência dos grupos ligados ao selênio e comparar os resultados com as reações utilizando apenas etanol como solvente modificando o hidrogênio do composto **57** por um grupo fenila e outro butila. Para este estudo inicialmente decidiu-se partir de um disseleneto e realizar sua redução utilizando borohidreto de sódio como agente redutor (esquema 33).¹²⁷

Realizando a redução de disseleneto de difenila e o disseleneto de dibutila, foram obtidas as espécies NaArSe e NaBuSe utilizando etanol como solvente. Após duas reações utilizando NaArSe e NaBuSe como nucleófilos e o tetrafluorborato de arenodiazônio como eletrófilos os resultados foram completamente diferentes, de modo que as reações não apresentaram formação de selênio oxidado e poucos subprodutos foram formados de modo que os rendimentos obtidos foram acima de 70% após purificação.

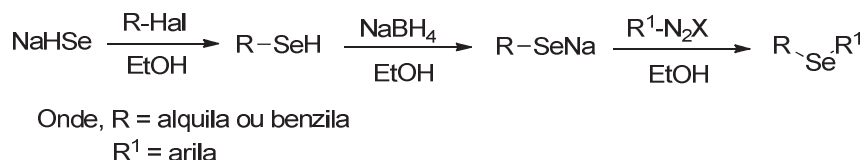


Esquema 33. Síntese do composto **89** e **95** utilizando o selenolato de fenila e selenolato de butila.

Este resultado indica que a substituição do $-\text{N}_2$ no diazônio pelo $-\text{SeH}$, durante a primeira arilação usando NaHSe ou Na_2Se_2 , passa por um mecanismo diferente, quando comparada a substituição utilizando o NaArSe e o NaBuSe , ou ainda, que as espécies NaHSe e Na_2Se_2 auxiliam na decomposição do tetrafluorborato de arenodiazônio de algum modo ainda não completamente elucidado. De modo que após todos os experimentos realizados, percebeu-se que o problema está atrelado a reação de substituição, quando o átomo de hidrogênio está ligado ao átomo de selênio como proposto na primeira hipótese do esquema 27.

3.10 Sínteses de selenetos não simétricos *onepot*

Em função dos resultados obtidos, foi decidido obter selenetos não simétricos utilizando uma metodologia *onepot* que utiliza haletos de alquila na primeira parte da reação como mostra o esquema 34. Esta metodologia foi desenvolvida ao longo do trabalho e decidiu-se pela síntese de substâncias mais complexas e obter informações a respeito das possibilidades e limitações desta técnica.

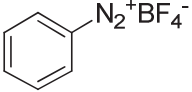
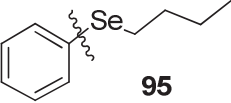
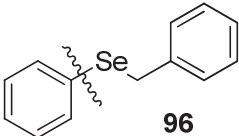
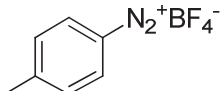
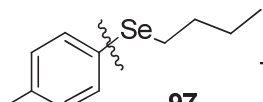
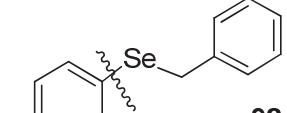
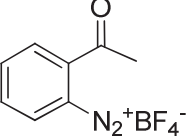
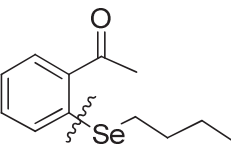
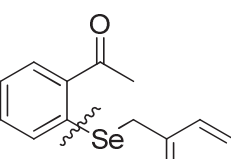
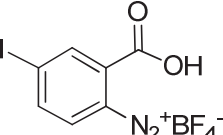
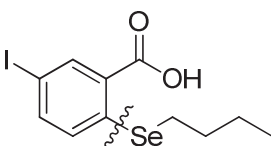
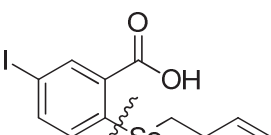
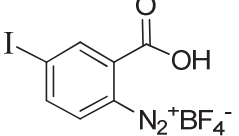
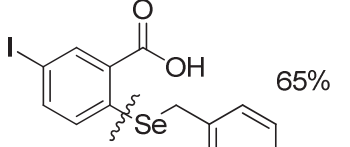
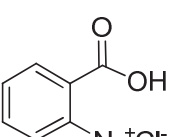
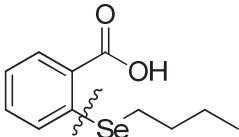
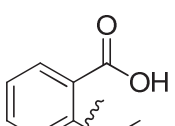
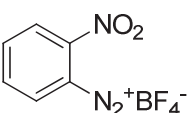
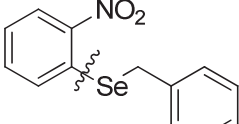
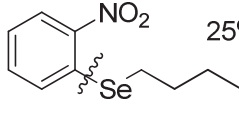


Esquema 34. Esquema reacional em duas etapas para formação de selenetos não simétricos.

Utilizando um selenolato de butila, selenolato de benzila e selenolato de metila gerado a partir do composto **57** e um haleto de alquila (esquema 34) foram sintetizados selenetos não simétricos usando sais de tetrafluorborato de arenodiazônio e as reações foram acompanhadas investigadas qualitativamente para conhecer suas variáveis e ampliar as possibilidades sintéticas dessa metodologia (tabela 1).

Tendo em vista que para alguns sais de arildiazônio, foram obtidos em baixos rendimentos e que os principais subprodutos das reações foram produtos de dialquilação, gerados na primeira parte da reação, acreditamos que os rendimentos podem ser melhorados com o controle da temperatura e da velocidade de adição do haleto de alquila na etapa de formação do organoselenol (esquema 34).

Tabela 1. Exemplos de selenetos não simétricos sintetizados neste trabalho usando sais de arenodiazônio.

	 52% 95	 60% 96
	 71% 97	 62% 98
	 28% 99	 25% 100
	 45% 101	 42% 102
	 65% 103	
	 31% 104	 62% 105
	 28% 106	 25% 107

Buscando explorar o protocolo segundo o esquema 34, foi decidido investigar a reação do selenolato de butila com o 5-clorometil-4-hidroxi-3-metoxi benzaldeído, (composto **110**) baseado no esquema 34, uma vez que foram obtidos ótimos rendimentos nas reações de substituição na posição benzílica, utilizando selenolatos de alquila e benzila.^{50,99} Além disso o composto **110** pode ser sintetizado a partir da vanilina

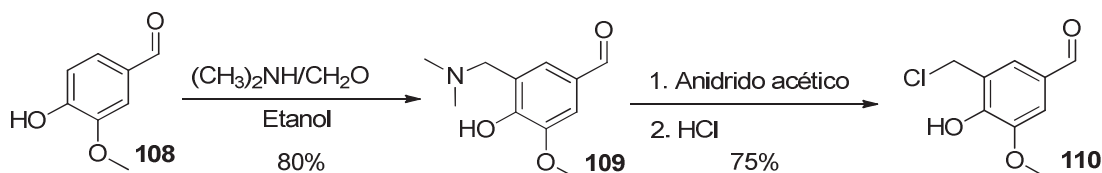
(composto **108**). O composto **108** além de possuir atividade biológica reconhecida, também é utilizado como bloco de construção para vários outros compostos com atividades biológicas.¹²⁸⁻¹³¹

Para realizar a síntese do composto **110**, inicialmente foi sintetizado o composto **109** empregando uma variação da reação de Blanc no composto **108** publicada por Sinhababu e Borchardt, 1983.¹³² A reação de Blanc é bastante versátil e foi desenvolvida no ano de 1923 permitindo a introdução de um grupo clorometila em anéis aromáticos ativados utilizando formaldeído e ácido clorídrico com uso de cloreto de zinco.¹³³

O grupo hidroxila no composto **108** é orto e para dirigente que somado à função aldeído, ativa a posição cinco do anel aromático induzindo de forma regioseletiva a adição à base de Schiff, formada durante a reação pelo formaldeído e a *N, N*-dimetil amina para formação do composto **109**.

O composto **109** foi utilizado para a formação do composto **110**, através de um ataque nucleofílico do nitrogênio da amina a carboxila do anidrido acético e formação de um possível intermediário, que quando adicionado ácido clorídrico concentrado à reação deu origem ao composto **110**.

O rendimento da clorometilação foi satisfatório e não necessitou de purificação posterior (esquema 35). Os espectros de RMN ¹H e ¹³C do composto **110** estão ilustrados nas figuras 7 e 8. Os deslocamentos dos sinais característicos dessa estrutura concordam com os descritos na literatura,¹³² assim como os sinais do composto **109** que estão descritos na parte experimental deste documento.



Esquema 35. Etapas e condições reacionais para a síntese do composto **110**.

O espectro de RMN de ¹H do composto **110** (figura 7) apresenta dois simpletos em 3,9 ppm e 4,7 ppm referentes aos hidrogênios da metila da metoxila e os hidrogênios benzílicos do carbono ligado ao átomo de cloro, respectivamente. Os sinais integrando para dois hidrogênios em 7,3 ppm e dois hidrogênios em 7,5 ppm são referentes aos hidrogênios na posição dois e seis, respectivamente. Quanto ao hidrogênio ligado ao carbono da carbonila do aldeído este pode ser verificado em 9,8 ppm.

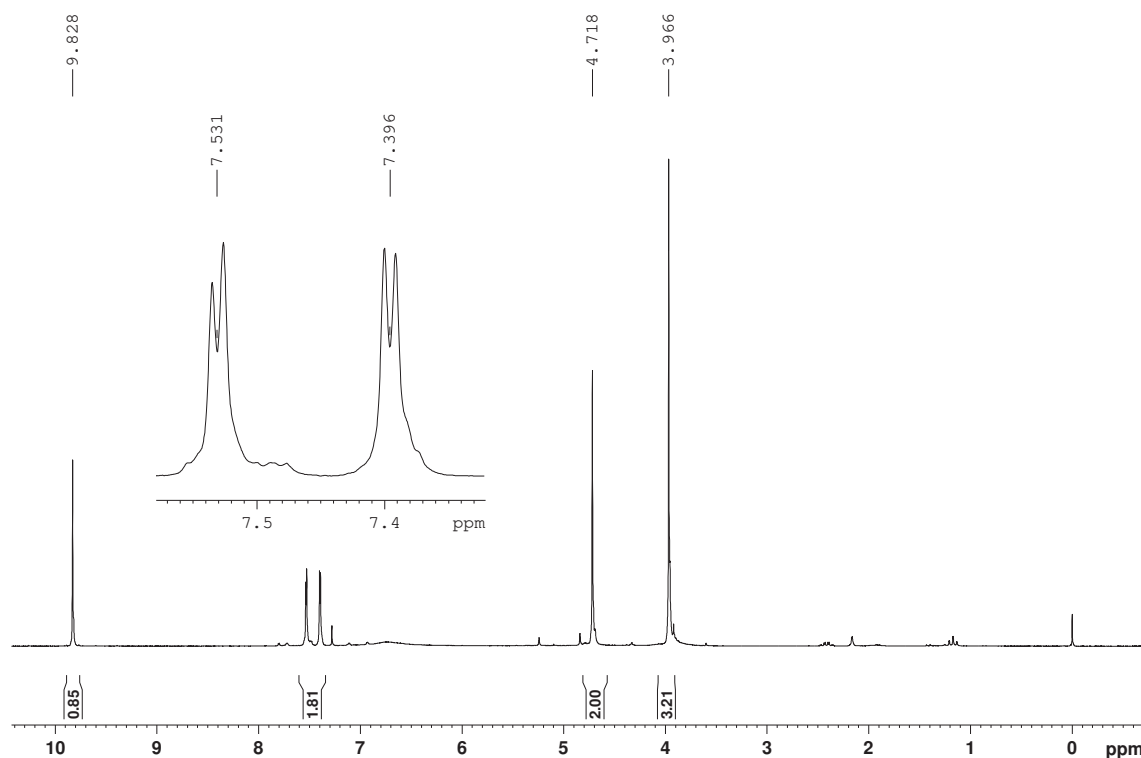


Figura 7. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto **110** em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **110** (figura 8) os sinais 40 ppm e 56,4 ppm na região de carbono alifático são referentes a metila da metoxila e o carbono metilênico ligado ao átomo de cloro, respectivamente. O sinal em 108,6 ppm é referente ao carbono C-2, o sinal em 123,4 ppm é referente ao carbono C-1, o sinal em 128,1 ppm é referente ao carbono C-6, o sinal em 129,1 ppm é referente ao carbono C-5 ligado ao carbono metilênico, o sinal em 147,1 ppm é referente ao carbono C-3 ligado à metoxila, o sinal em 149,6 ppm é referente ao carbono C-4 ligado a hidroxila e o sinal em 190,8 ppm é referente ao carbono da carbonila do aldeído.

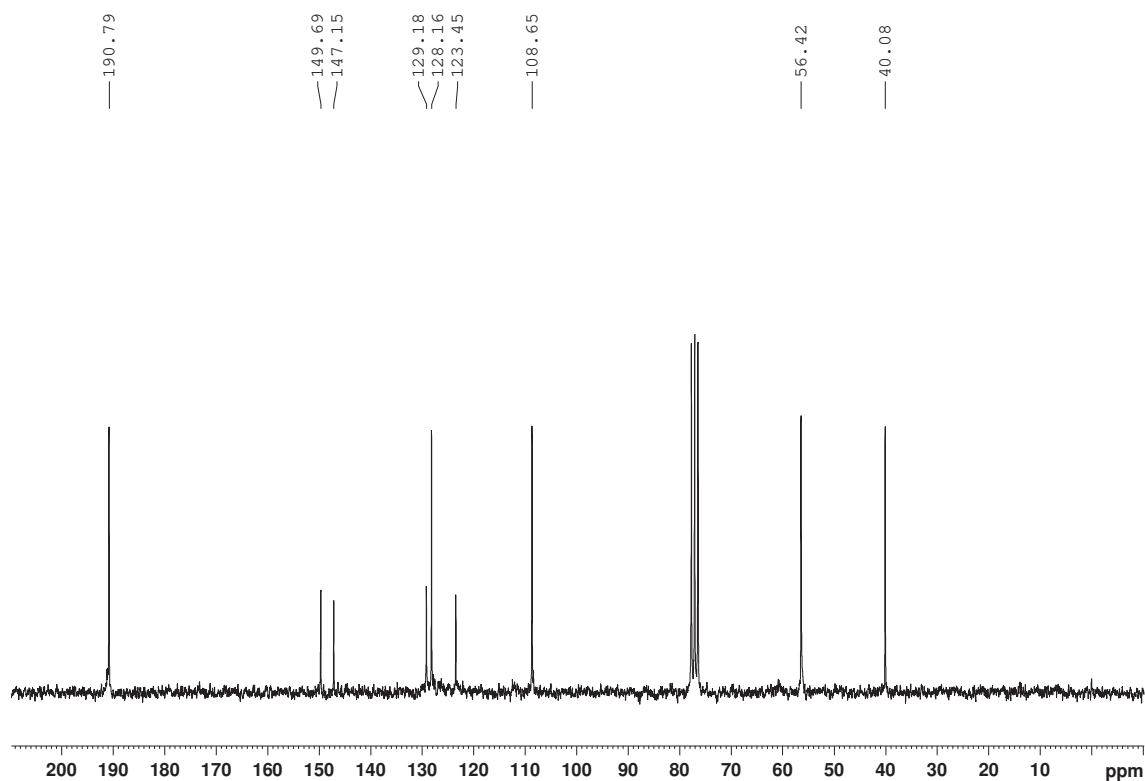


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto **110** em CDCl_3 .

Síntese do 3-((butilselênio)metil)-4-hidroxi-5-metoxibenzaldeído (**111**)

Através do protocolo descrito no esquema 13 foi obtido o composto **111** e estudada as possíveis reações paralelas da reação de substituição do selenolato de butila com o composto **110**. De modo que selenolato de butila foi gerado *in situ* e foi adicionado ao composto **110** para obtenção do composto **111**.

Após cinco repetições, buscando reprodutibilidade do protocolo foi calculado o rendimento médio e o rendimento máximo obtido do composto **111** foi de 30% na etapa de alquil selenilação e rendimento total de 25%, partindo da vanilina. A caracterização do composto **111** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C (figuras 9 e 10).

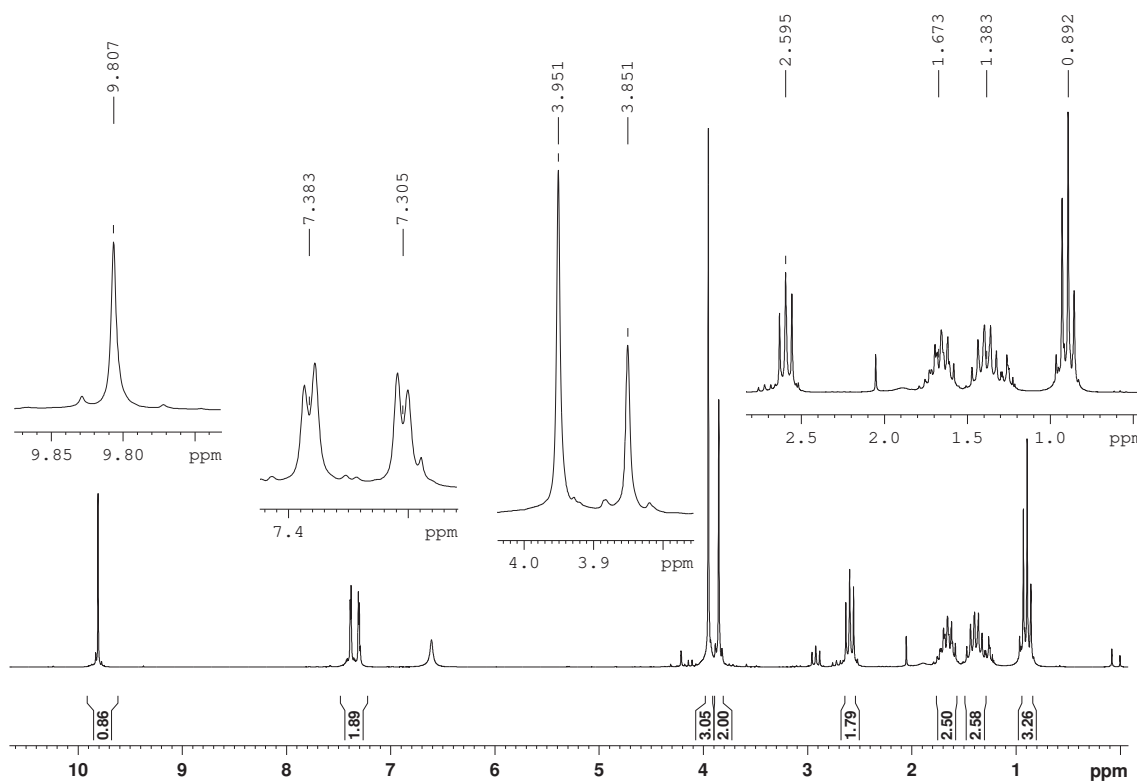


Figura 9. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto **111** em CDCl_3 .

A confirmação do composto **111** pode ser feita a partir dos sinais de hidrogênio do grupo selenobutila em 0,9 ppm, 1,4 ppm, 1,7 ppm e 2,6 ppm integrando para 3H, 2H, 2H e 2H, respectivamente. Os simpletos integrando para 2H em 3,8 ppm e 3H em 3,9 ppm são referentes aos hidrogênios metilenos ligados diretamente ao grupo selenobutila e aos hidrogênios do grupo metoxila, respectivamente. Os hidrogênios do anel aromático estão em 7,3 ppm e 7,3 ppm integrando para 2H e o sinal do hidrogênio da carbonila do aldeído está em 9,8 ppm.

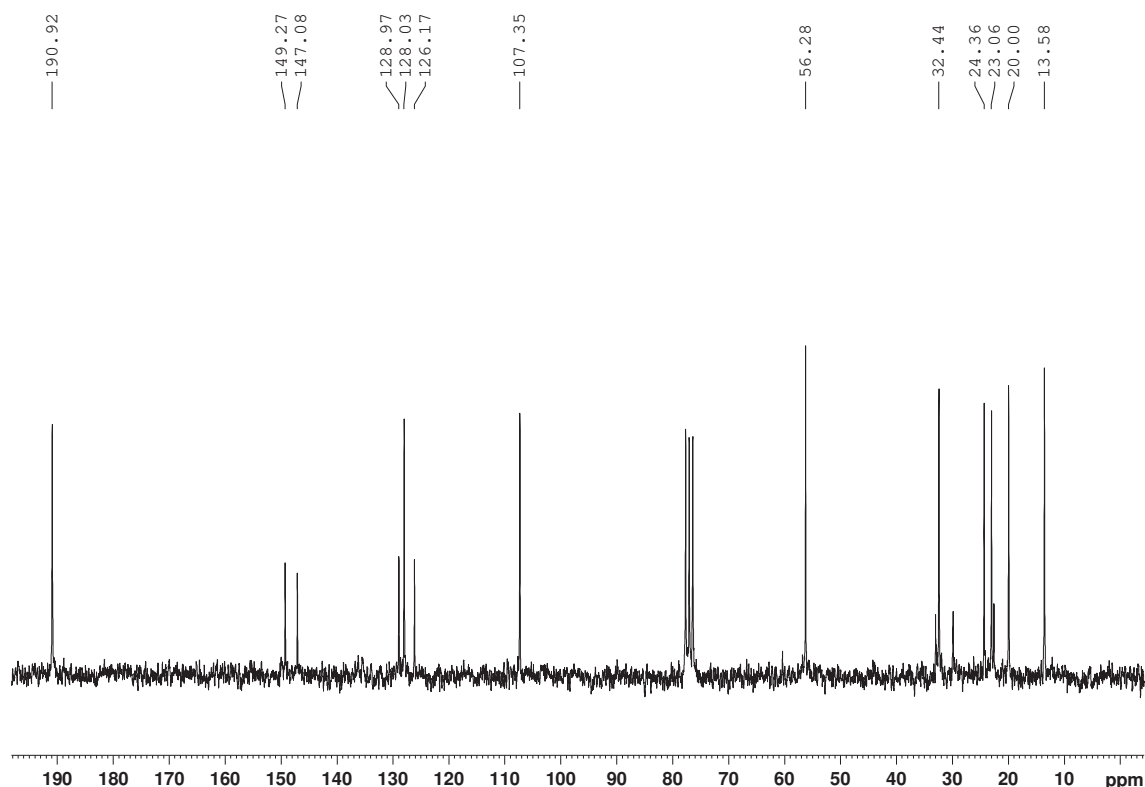
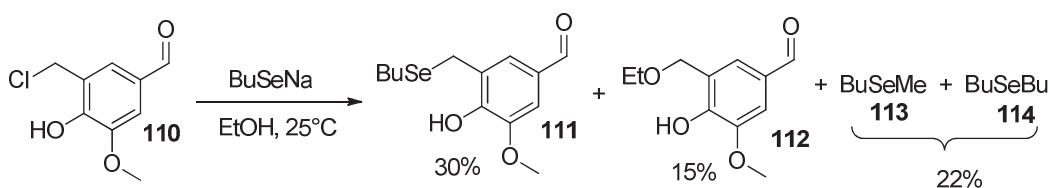


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto **111** em CDCl_3 .

Os sinais no espectro de RMN de ^{13}C do composto **111** em 13,6 ppm, 20,0 ppm, 23,0 ppm, 24,4 ppm são referentes ao grupo selenobutila, sendo o carbono metílico deste grupo o menos deslocado. O sinal em 32,4 ppm é referente ao carbono metilênico ligado ao selênio e o sinal em 56,3 ppm é referente ao carbono metílico da metoxila. O sinal em 107,3 ppm é referente ao carbono C-2, o sinal em 126,2 ppm é referente ao carbono C-1, o sinal em 128,1 ppm é referente ao carbono C-6, o sinal em 128,97 ppm é referente ao carbono C-5 ligado ao carbono metilênico, o sinal em 147,1 ppm é referente ao carbono C-3 ligado à metoxila, o sinal em 149,2 ppm é referente ao carbono C-4 ligado a hidroxila e o sinal em 190,9 ppm é referente ao carbono da carbonila do aldeído.

Além do composto **111**, os subprodutos da reação descrita no esquema 36 foram identificados. O composto **112** foi isolado em 15% de rendimento, assim como os compostos **105** e **106** que juntos, somaram 20% de rendimento.



Esquema 36. Síntese do composto **111** utilizando selenolato de butila e sódio gerado *in situ*.

O baixo rendimento do composto **111** pode ser explicado por uma reação ácido base entre o íon selenolato de butila e o próton da hidroxila na posição quatro do composto **110**, formando butil selenol que é menos nucleofílico quando comparado ao íon selenolato de butila. Após o término da reação e isolamento dos produtos, também foi observado a formação do disseleneto de dibutila **114**. Este subproduto pode ter sido formado pela oxidação do butil selenol na presença de oxigênio do ar atmosférico, durante a extração dos produtos da mistura total da reação. O que dificultou a separação dos compostos **113** e **114** por cromatografia em coluna flash, devido à pouquíssima diferença do fator de retenção (RF), entre esses dois compostos.

Para contornar esta dificuldade foi decidido realizar uma reação de proteção com o composto **110**, usando cloreto de benzila para formação do éter benzílico¹³⁴, entretanto essa proteção não foi bem sucedida, pois foram observados vários subprodutos que não foram identificados.

O composto **112** foi obtido a partir da reação de substituição no composto **111** pelo etanol em 15% pois este também atuou como nucleofílo numa reação de substituição nas condições empregadas. A confirmação estrutural do composto **112** foi feita por RMN de ^1H e ^{13}C (figuras 10 e 11).

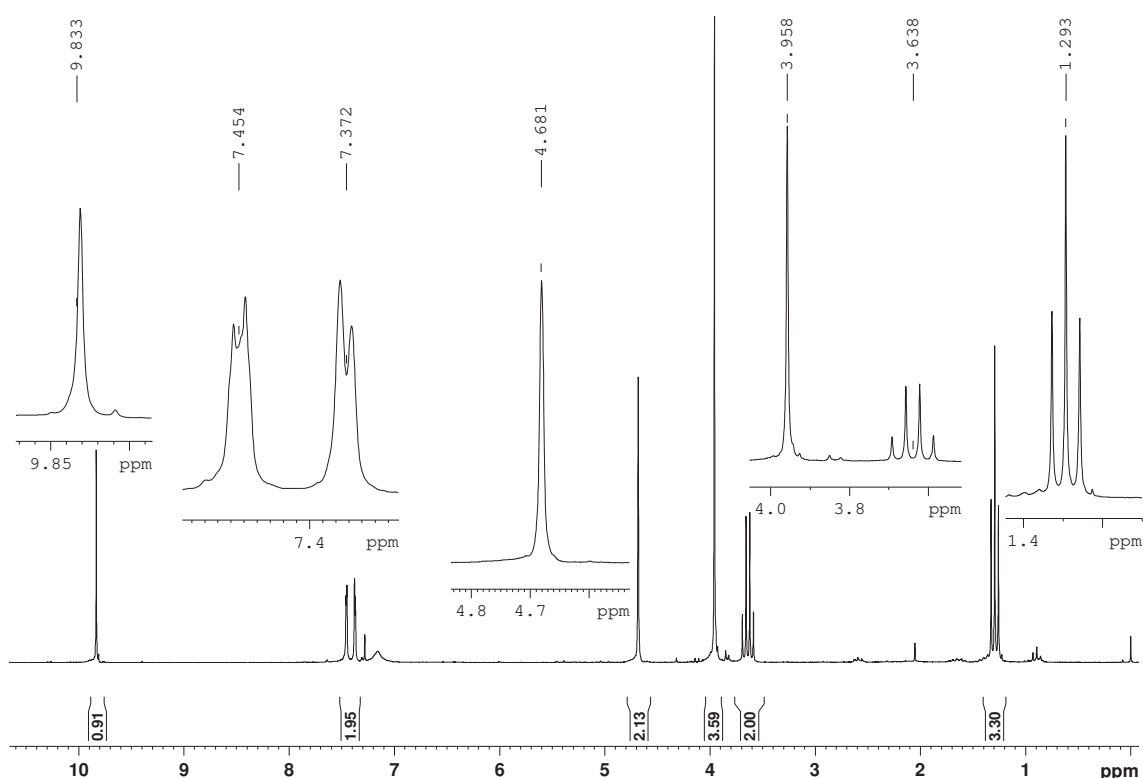


Figura 10. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto **112** em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^1H do composto **112** os sinais referente ao grupo etoxila são o tripleto integrando para 3H e o quarteto integrando para 2H, em 1,3 ppm e 3,6 ppm, respectivamente. Os simpletos referentes aos hidrogênios ligados ao carbono da metoxila e o referente ao carbono metilênico ligado ao grupo etoxila estão em 3,9 ppm e 4,7 ppm, integrando para 3H e 2H, respectivamente. Os sinais dos hidrogênios do anel aromático estão em 7,4 ppm e 7,5 ppm integrando para 2H. O simpleto em 9,8 ppm é referente ao hidrogênio ligado a carbonila do aldeído.

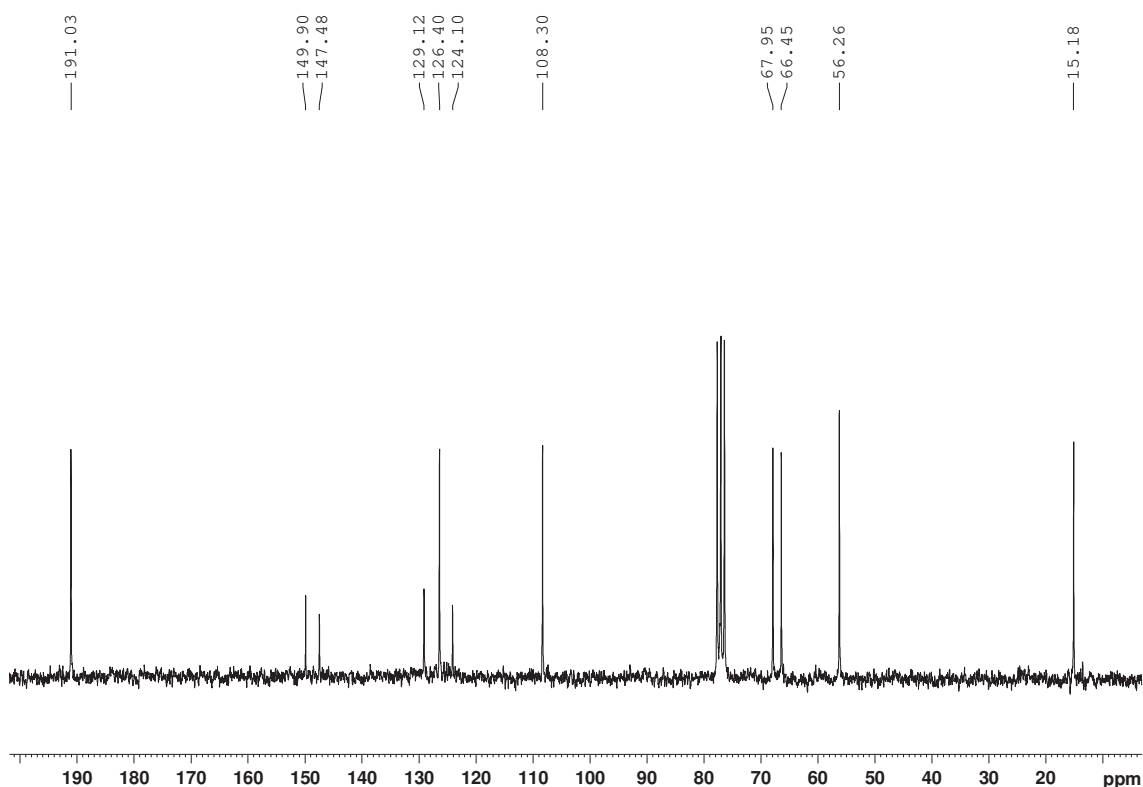


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto **112** em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **112** os sinais em 15,2 ppm e em 66,5 ppm é referente ao carbono metílico do grupo etoxila e o carbono metilênico do grupo etoxila. O sinal em 56,3 ppm e 67,9 ppm são referentes ao carbono da metoxila e ao carbono metilênico ligado ao carbono 4 do anel aromático, respectivamente. O sinal em 108,3 ppm é referente ao carbono C-2, o sinal em 124,1 ppm é referente ao carbono C-1, o sinal em 126,4 ppm é referente ao carbono C-6, o sinal em 129,1 ppm é referente ao carbono C-5 ligado ao carbono metilênico, o sinal em 147,4 ppm é referente ao carbono C-3 ligado à metoxila, o sinal em 149,9 ppm é referente ao carbono C-4 ligado a hidroxila e o sinal em 191,0 ppm é referente ao carbono da carboxila do aldeído.

Os compostos **113** e **114** após a reação do íon selenolato de butila com o composto **110** foram obtidos em mistura, uma vez que o RF entre os compostos são muito semelhantes. Quanto a formação do composto **113** na etapa de selenilação, esta pode ser explicada pelo ataque nucleofílico do selenolato de butila ao carbono da

metoxila na posição três do composto **110**. O que corrobora com o ataque do etóxido de sódio ao carbono benzílico substituindo o átomo de cloro por um grupo etoxila e a formação do composto **112**. É relatada a desproteção utilizando selenolato de fenila para grupos metoxilados em anéis aromáticos¹³⁴, contudo isto ocorre apenas com aquecimento à 60°C¹³⁵. Em nossos experimentos o produto de desproteção foi observado a 25°C o que carece de mais estudos sobre as condições ideais desta reação.

A formação do composto **114** possivelmente ocorreu durante a obtenção do selenolato de butila e sódio por um excesso de brometo de butila, por um erro experimental sistemático ou pela própria cinética da reação. Acreditamos que é possível controlar a formação do composto **114** pela diminuição da temperatura em que é realizada a reação do esquema 36.

Quanto à carbonila do aldeído presente na estrutura do composto **103**, não foi observado produto de redução, quando foi utilizado NaBH₄ em quantidade estequiométrica. Outros subprodutos foram observados por CCD, mas em quantidade que não nos permitiu o isolamento por cromatografia em coluna flash.

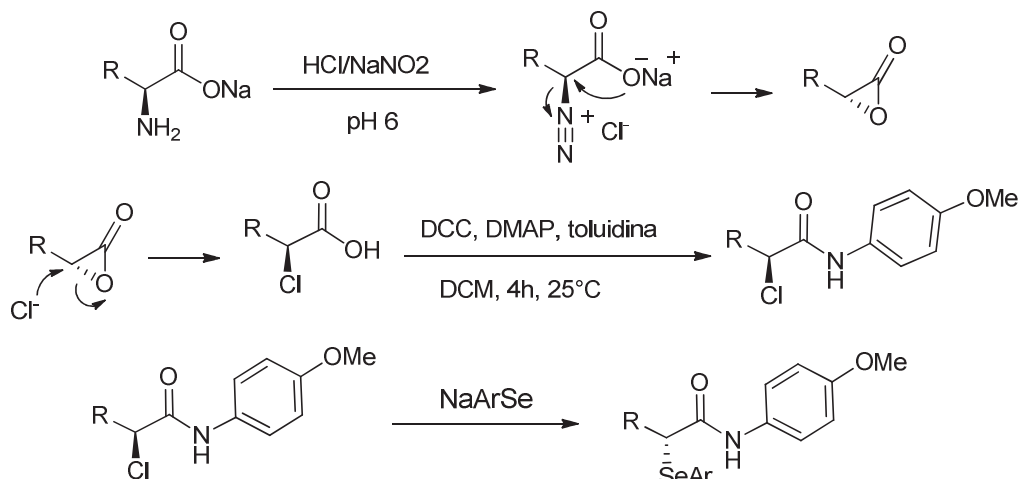
A análise da reação para obtenção do composto **103** mostrou que, mesmo para uma reação, aparentemente simples de selenilação em uma molécula com mais de um grupo funcional sensível ao nucleófilo utilizado, são necessários cuidados experimentais para evitar a formação de subprodutos.

3.11 Síntese de selenoamidas quirais

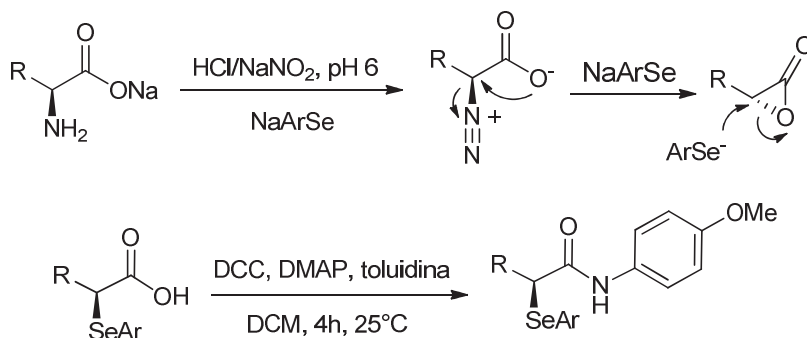
O interesse pelos compostos quirais contendo selênio que possam apresentar atividades biológicas tem aumentado.^{21,136-139} Nesse contexto a síntese de α -selenoamidas quirais tem bastante relevância uma vez que são poucos os relatos na literatura dessa classe de compostos. Desse modo para ampliar as possibilidades sintéticas da metodologia desenvolvida neste projeto, pela qual é sintetizado alquil e benzil selenolatos *in situ* (esquema 34), foi decidido sintetizar α -selenoamidas quirais derivadas de aminoácidos por reação de dupla inversão (esquema 37).

Para alcançar nossos objetivos, inicialmente foi feito um estudo exploratório para saber se seria possível a obtenção de compostos enantiomericamente puros utilizando a metodologia usual a partir do disseleneto de di-4-clorofenila usando NaBH₄ como agente redutor¹²⁷ para posteriormente empregar o protocolo descrito no esquema 34 que foi desenvolvida nesse projeto.

Acesso ao enantiomero R

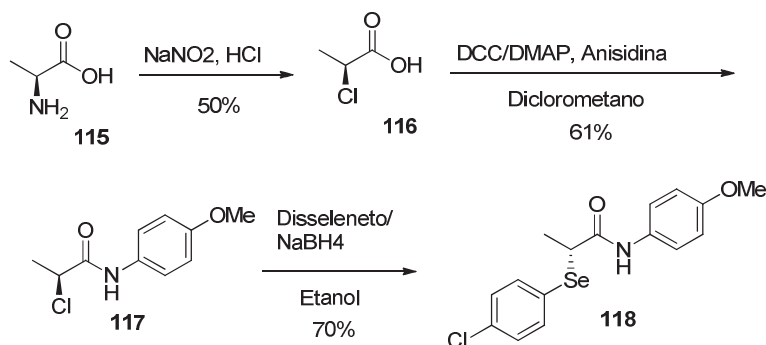


Acesso ao enantiomero S



Esquema 37. Mecanismo de reação de dupla inversão utilizando derivados de aminoácidos para obtenção dos derivados *R* e *S*.

O primeiro composto sintetizado para ampliação do protocolo desenvolvido neste trabalho, para síntese de selenoamidas quirais foi o derivado do aminoácido *L*-alanina **108**. Posteriormente foi realizada sua esterificação usando a *p*-anisidina, obtendo o composto **109**, utilizando *N,N* diciclohexilcarbodiimida/dimetilaminopiridina (DCC/DMAP) com rendimento de 61%. A selenilação para formação do composto **110** foi realizada com rendimento de 69% e o rendimento global partindo do aminoácido *L*-alanina foi de 54% (esquema 38).



Nas figuras 12 e 13 estão demonstrados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **118**. Também foi realizada uma análise por difração de raio-x e apenas um dos enantiômeros foi identificado, contudo são necessários outros estudos para confirmação da síntese enantioseletiva da selenoamida **118**.

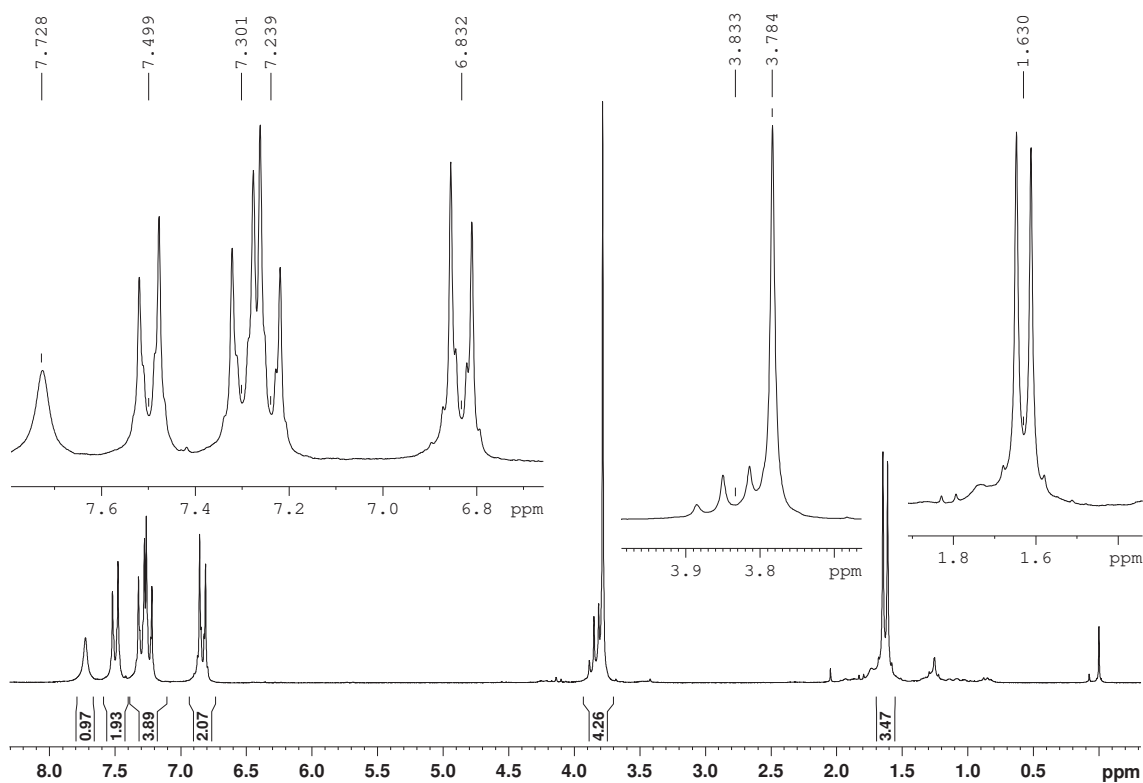


Figura 12. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto **118** em CDCl_3 .

O duplete em 1,6 ppm integrando para 3H é referente aos hidrogênios ligados ao carbono metílico. O simpleto e o quarteto que ficaram sobrepostos em 3,8 ppm e 3,9 ppm é referente aos hidrogênios ligados ao carbono metílicos da metoxila e o hidrogênio na posição α à carbonila da amida, respectivamente resultando em um sinal integrando para 4H.

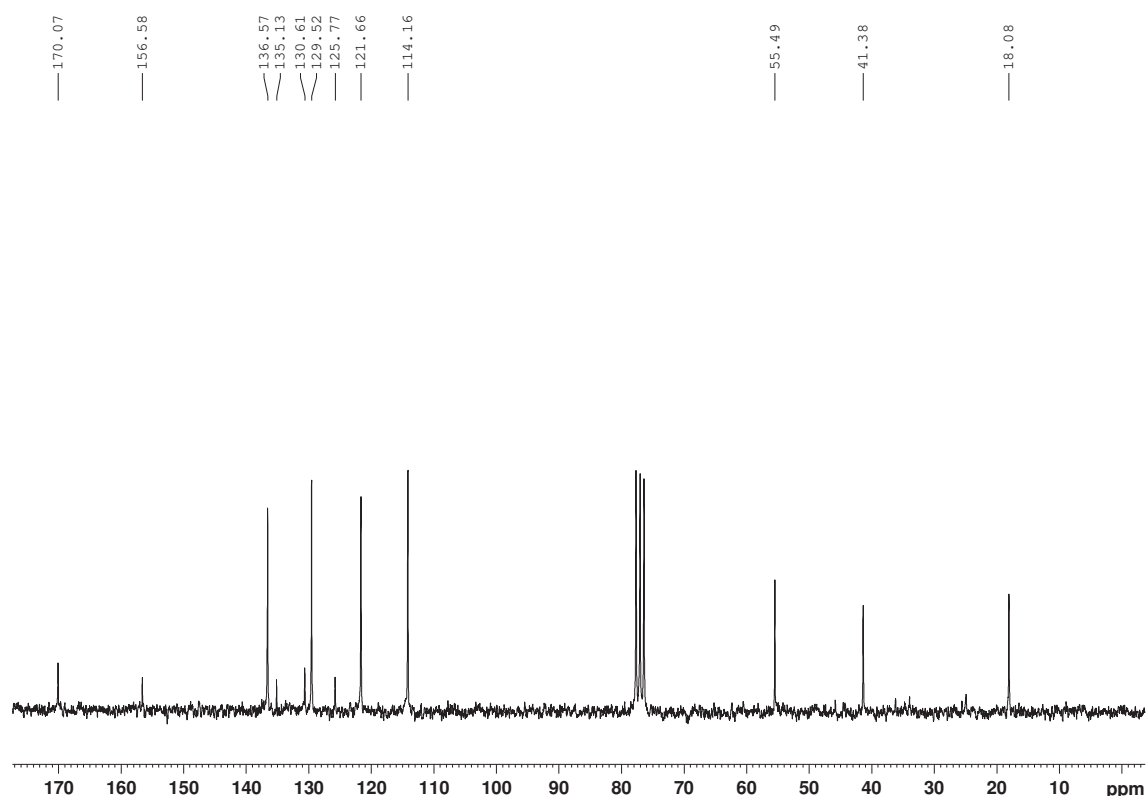


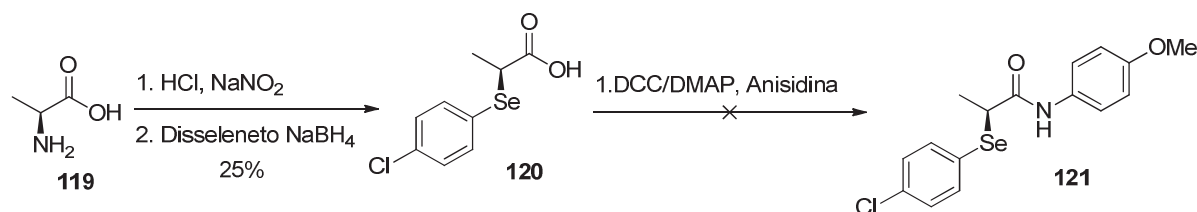
Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto **118** em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **118** o sinal de carbono menos deslocado em 18,1 ppm é referente ao carbono metílico na posição β à carbonila da selenoamida. O sinal em 41,4 ppm é referente ao carbono metínico α à carbonila e o sinal em 55,5 ppm é referente ao carbono da metoxila. O sinal menos deslocado na região de aromático em 114,2 ppm é referente ao carbono C-2 em relação a metoxila e o sinal em 121,7 ppm é referente ao carbono C-3 a metoxila. O sinal em 125,8 ppm é referente ao carbono quaternário ligado ao átomo de selênio. O sinal em 129,5 é referente ao carbono C-2 em relação ao cloro. O sinal em 130,6 ppm é referente ao carbono C-1 ligado ao átomo de nitrogênio. O sinal em 135,1 ppm é referente ao carbono C-2 em relação ao átomo de selênio. O sinal em 136,6 ppm é referente ao carbono C-1 ligado diretamente ao átomo de cloro e o sinal em 156,6 ppm é referente ao carbono C-1 ligado diretamente a metoxila. Em 170,1 ppm está o sinal referente à carboxila da amida.

Síntese da (S)-2-((4-clorofenil)selenil)-N-(4-metoxifenil)propanamida (**121**)

Com o objetivo de acessar o enantiômero (S) do composto **118**, o ácido **120** foi sintetizado, através de uma reação intramolecular de dupla inversão, onde há a retenção de configuração devido a formação da lactona de três membros¹⁴⁰. Após isolamento do composto **120** o mesmo foi analisado por RMN ^1H e ^{13}C (figura 14 e 15).

Para obtenção do composto **121** foi feita esterificação usando DCC/DMAP (esquema 39), contudo a obtenção deste composto não foi satisfatória. O produto esperado não foi observado e alguns subprodutos não puderam ser isolados devido a pequena escala na qual a síntese foi realizada. Entretanto parâmetros reacionais devem ser ajustados para maiores rendimentos na etapa de esterificação.



Esquema 39. Esquema sintético para obtenção do composto **121**, enantiômero *S* do composto **118**.

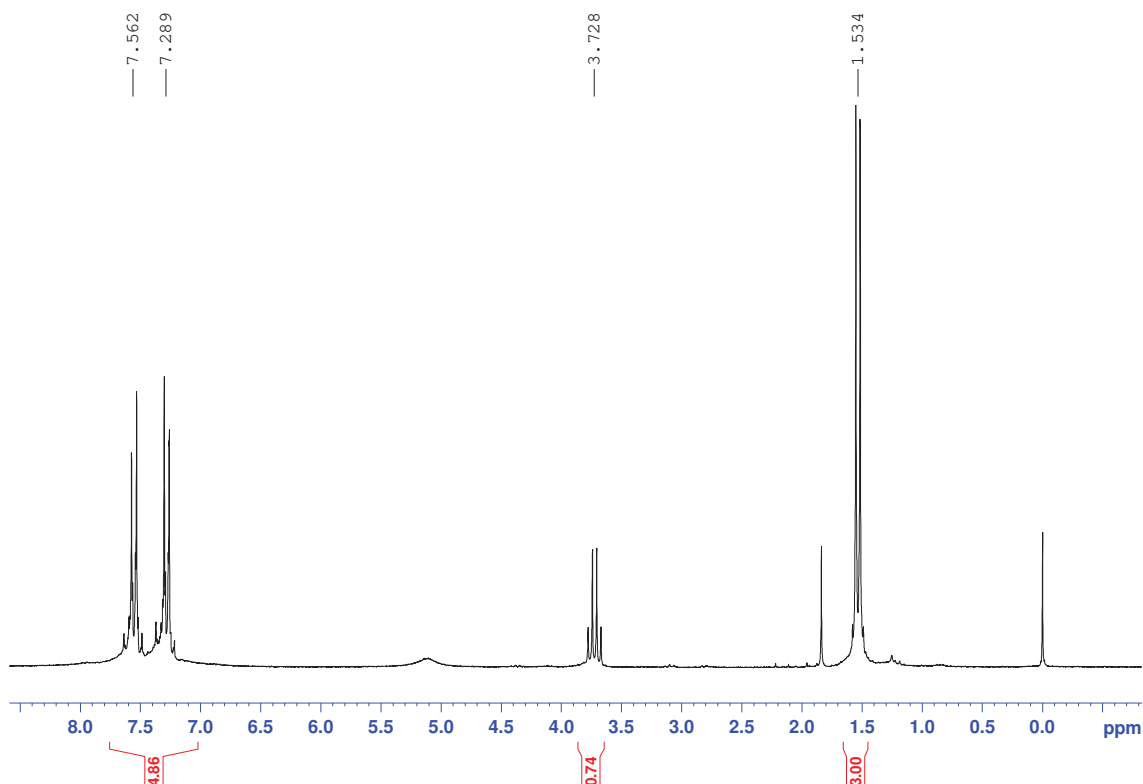


Figura 14. Espectro de RMN ¹H (200 MHz) do composto **120** em CDCl₃.

No espectro de RMN de ¹H do composto **120**, (figura 14) o duplete em 1,5 ppm integrando para 3H é referente aos hidrogênios ligados ao carbono metílico na posição β a carbonila da amida, enquanto que o quarteto integrando para 1H em 3,7 ppm é referente ao hidrogênio α à carbonila da amida. Em 7,3 ppm e 7,6 ppm estão os hidrogênios ligados aos carbonos C-2 e C-3 em relação ao cloro ligado ao anel aromático. Quanto ao RMN de ¹³C os sinais na região de carbono alifático temos em 17,3

ppm o carbono metílico e em 37,1 o carbono metínico. Na região de aromático temos os sinais em 125,5 ppm referente ao carbono quaternário ligado ao selênio, o sinal em 129,4 ppm referente ao carbono C-2 em relação ao carbono ligado ao selênio, o sinal em 137,2 ppm referente ao carbono C-2 em relação ao carbono ligado ao cloro e o sinal em 139,0 ppm referente ao carbono quaternário ligado diretamente ao cloro. Em 179,2 ppm é possível identificar o carbono da carbonila da amida.

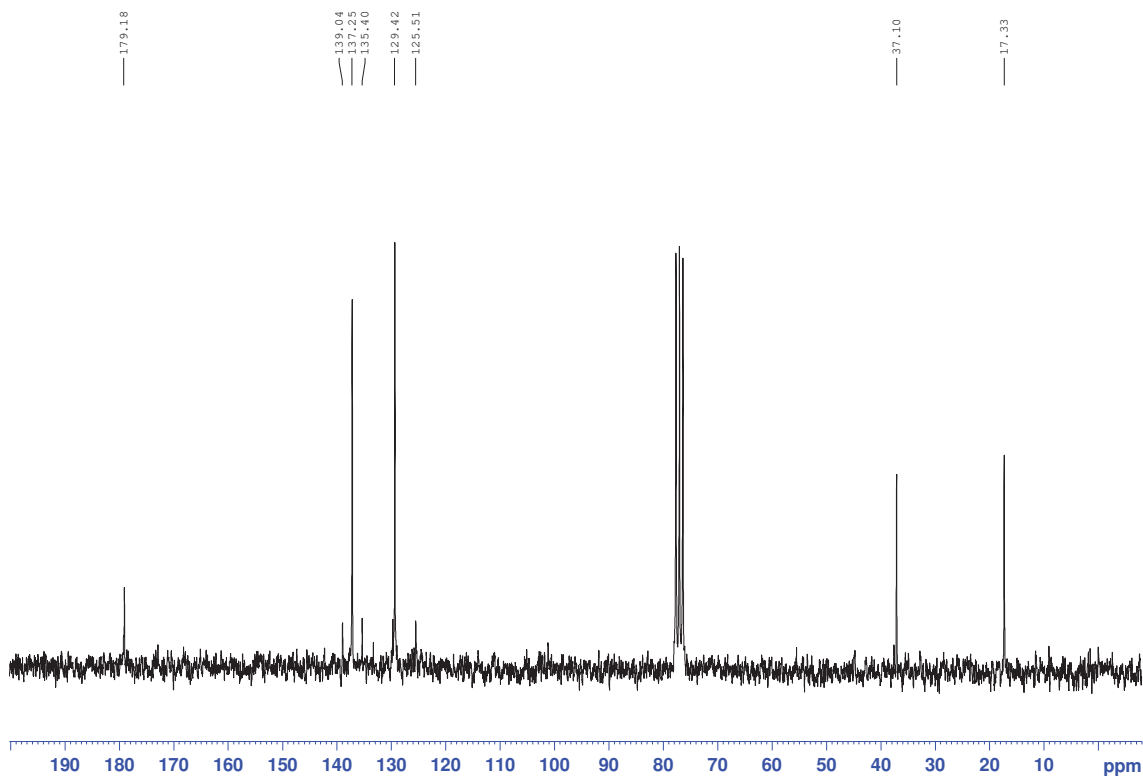
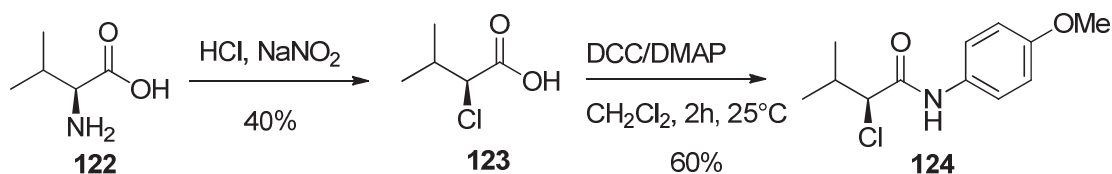


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto **120** em CDCl_3 .

O acesso aos dois enantiômeros derivados do mesmo aminoácido sem racemização e sem indutores quirais é importante devido ao baixo custo e a fácil obtenção de selenetos não simétricos quirais com possíveis atividades biológicas, assim como a possibilidade de síntese de outros selenetos assimétricos quirais, usando a metodologia desenvolvida nesse projeto que utiliza a espécie NaHSe a partir de selênio elementar e borohidreto de sódio em etanol.

Síntese da (S)-2-cloro-N-(4-metoxifenil)-3-meilbutanamida (**124**)

O aminoácido *L*-valina foi submetido a reação de cloração por uma reação de dupla inversão após formação de uma lactona de três membros e ataque do cloreto e consequente manutenção da configuração inicial do aminoácido para obtenção do composto **123** e posterior esterificação, usando DCC/DMAP para acesso ao composto **124** (esquema 40). A confirmação da formação do composto **124** pode ser feita através da análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C apresentados nas figuras 16 e 17.



Esquema 40. Esquema sintético para obtenção do composto **124**.

A confirmação da obtenção do composto **124** pode ser feita após análise por RMN de ^1H e ^{13}C . Na figura 16 Os dois dupletos em 0,9 ppm e 1,1 ppm integrando para 6H são referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos metílicos do grupo isopropila da valina. O multipletto integrando para 1H em 2,6 ppm é referente ao hidrogênio ligado ao carbono metínico no grupo isopropila. O singlete em 3,8 ppm integrando para 3H é referente aos hidrogênios metílicos da carbono da metoxila. O duplete em 4,4 ppm integrando para 1H é referente ao hidrogênio na posição α a carbonila da amida. Na região de aromático o duplete em 6,8 ppm integrando para 2H é referente aos hidrogênios no carbono C-2 em relação ao carbono quaternário ligado à metoxila. O duplete em 7,3 ppm integrando para 2H é referente aos hidrogênios ligados ao carbono C-2 em relação ao carbono quaternário ligado ao grupo metoxila. O duplete em 7,4 ppm integrando para 2H é referente aos hidrogênios ligados ao carbono C-2 em relação ao nitrogênio do grupo amida.

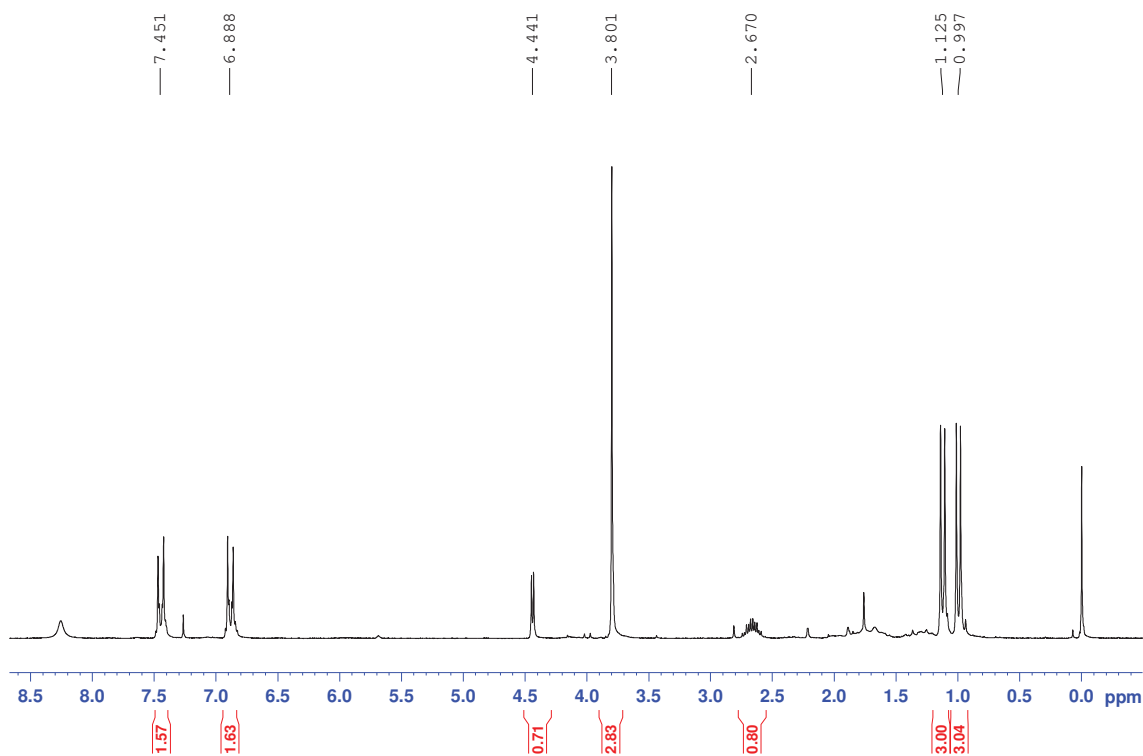


Figura 16. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto **124** realizado em CDCl_3 .

No RMN de ^{13}C do composto **124** (figura 17) é possível identificar os dois carbonos metílicos em 16,6 ppm e 20,2 ppm e o carbono metínico da porção isopropila da valina, assim como o carbono α à carbonila da amida em 68,7 ppm. O sinal de carbono metílico da metoxila pode ser identificado em 55,5 ppm. Quanto aos carbonos aromáticos temos o sinal de carbono em 114,2 ppm referente ao carbono C-2 em relação ao carbono quaternário ligado a metoxila, temos o sinal em 122,0 ppm referente ao carbono C-2 ao carbono quaternário ligado ao nitrogênio. O sinal de carbono em 129,9 ppm é referente ao carbono quaternário ligado ao átomo de nitrogênio, o sinal em 156,9 ppm é referente ao carbono quaternário ligado diretamente ao grupo metoxila e sinal em 166,4 ppm é referente a carbonila da amida.

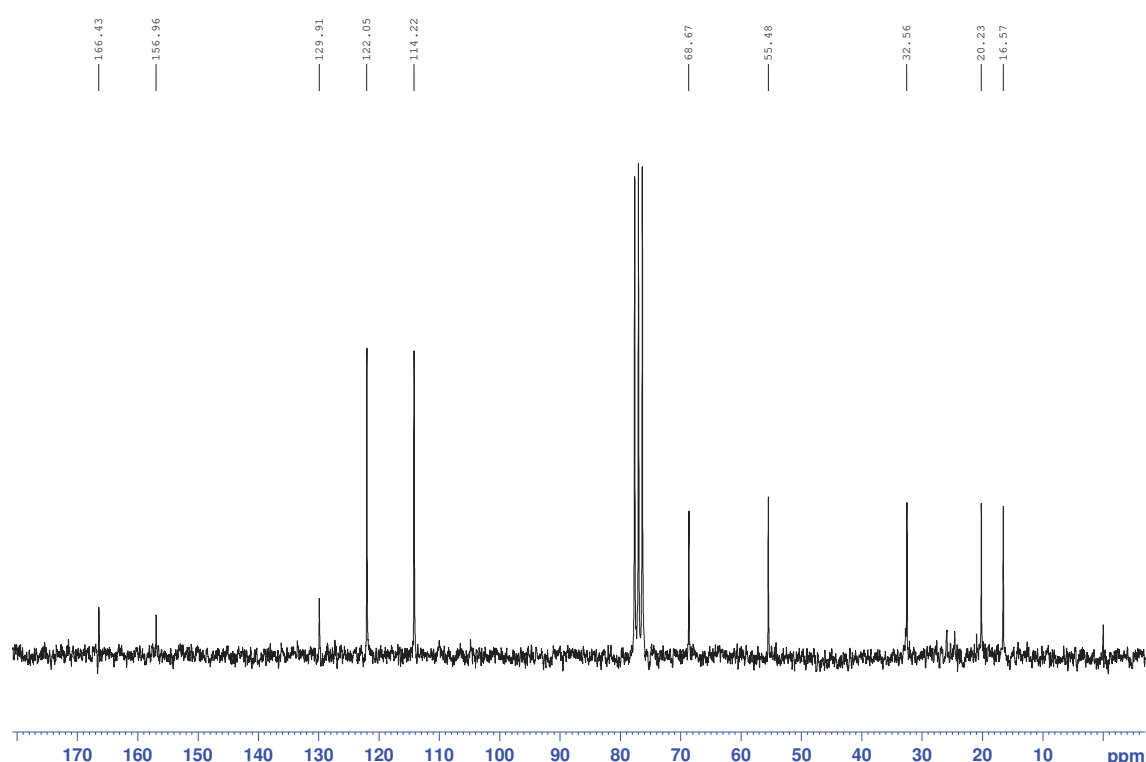
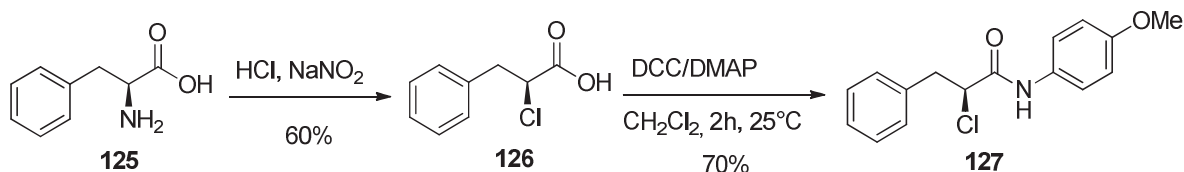


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto **124** em CDCl_3 .

Síntese da (S)-2-cloro-N-(4-metoxifenil)-3-fenilpropanamida (**127**)

O aminoácido *L*-fenilalanina foi submetido a reação de dupla inversão utilizando o íon cloreto para obtenção do composto **126** e posterior esterificação usando DCC/DMAP para obtenção do composto **127** (esquema 41). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **127** estão apresentados nas figuras 18 e 19.



Esquema 41. Esquema sintético para obtenção do composto **127**.

A confirmação da obtenção do composto **127** pode ser feita após análise por RMN de ^1H e ^{13}C . Na figura 17 o multipletto em 3,5 ppm integrando para 2H é referente aos hidrogênios diastereotópicos que estão na posição β em relação a carbonila da amida. O simpleto em 3,8 ppm integrando para 3H é referente aos hidrogênios do grupo metoxila. O duplo duplete em 4,6 ppm e 4,7 ppm integrando para 1H é referente ao hidrogênio α à carbonila da amida. Na região de aromático o duplete em 6,7 ppm integrando para 2H é referente aos hidrogênios no carbono C-2 em relação ao carbono quaternário ligado à metoxila. O duplete em 7,3 ppm é referente aos hidrogênios ligados ao carbono C-2 em relação ao carbono quaternário ligado ao nitrogênio. Devido a proximidade dos deslocamentos dos sinais não foi possível integrar separadamente do multipletto em 7,3 ppm referente ao anel aromático oriundo da fenilalanina, contudo observa-se que os sinais integram para 7H, condizendo com o número de hidrogênios proposto para esta parte da estrutura.

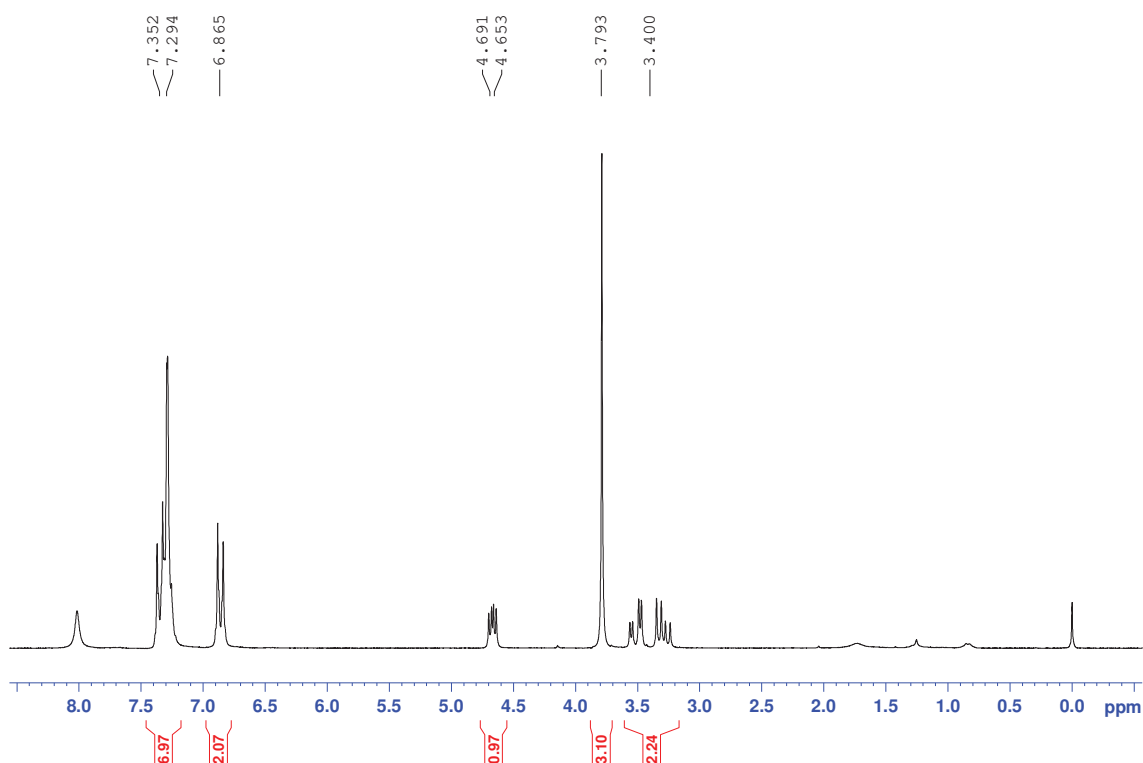


Figura 18. Espectro de RMN ^1H (200 MHz) do composto **127** em CDCl_3 .

No RMN de ^{13}C do composto **127** (figura 19) é possível identificar os carbonos alifáticos em referentes aos carbonos α e β em relação ao carbonila da amida, assim como o carbono da metoxila em 61,8 ppm, 41,4 ppm e 55,5 ppm, respectivamente. Quanto aos carbonos aromáticos temos o sinal de carbono em 114,2 ppm referente ao carbono C-2 em relação ao carbono quaternário ligado a metoxila, temos o sinal em 122,3 ppm referente ao carbono C-2 ao carbono quaternário ligado ao nitrogênio, temos o sinal de carbono C-4 do anel benzílico em 127,3 ppm, temos o sinal do carbono em 128,4 ppm referente ao carbono C-2 do anel benzílico, temos o sinal do carbono C-3 em 129,8 ppm referente ao anel benzílico. Quanto ao sinal do carbono quaternário referente ao grupo benzílico este aparece em 138,1 ppm devido ao seu longo tempo de relaxação sendo necessário outra análise com a amostra mais concentrada e mais tempo de análise. O sinal de carbono em 135,9 ppm é referente ao carbono quaternário ligado ao átomo de nitrogênio, o sinal em 157,1 ppm é referente ao carbono quaternário ligado diretamente ao grupo metoxila e sinal em 166,1 ppm é referente a carbonila da amida.

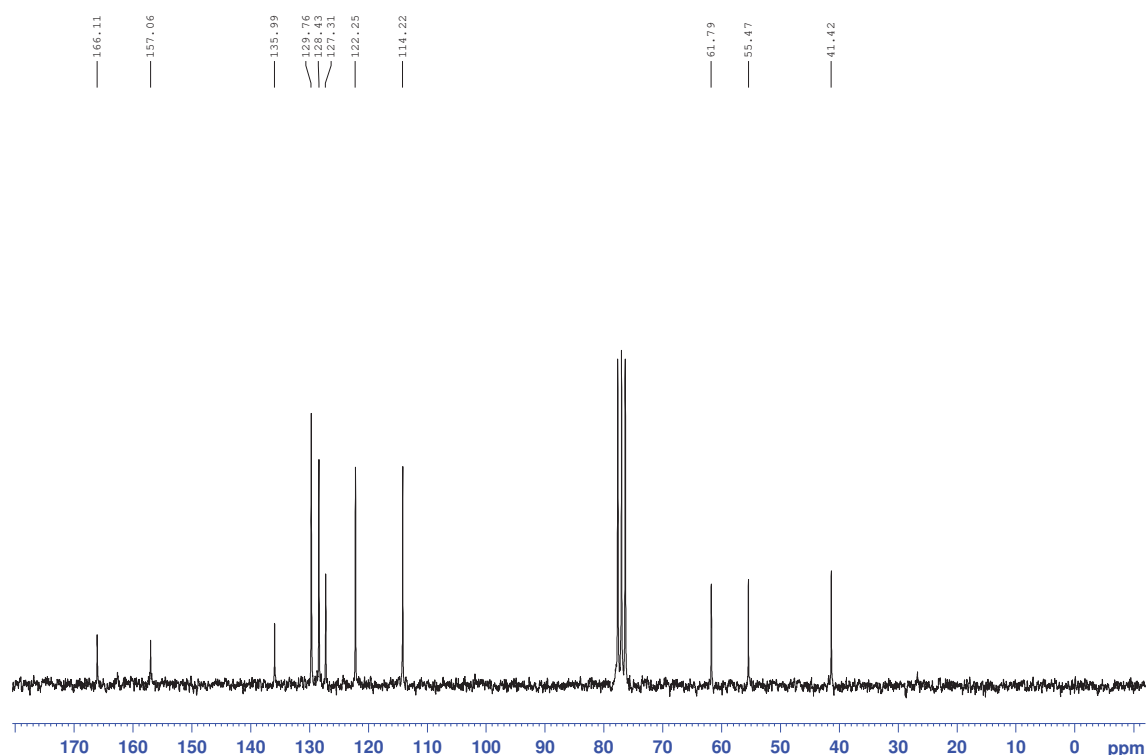


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz) do composto **127** em CDCl_3 .

Os rendimentos da síntese dos compostos **123** e **126** foram de 50 e 60%, respectivamente utilizando o método de dupla inversão para a reação de substituição pelo íon cloreto. A etapa de amidação foi realizada e os compostos **123** e **126** foram obtidos com rendimentos de 40% e 52%, respectivamente. Contudo a etapa sintética de aril selenilação utilizando estes compostos ainda não foi realizada.

4 CONCLUSÕES

A investigação da síntese do seleneto de difenila descrita por Zhou e colaboradores, embora se tenha tomados todos os cuidados experimentais, não resultou na reprodução do rendimento descrito. Nas tentativas de reprodução usando sua metodologia os rendimentos não ultrapassaram 20% de rendimento com pelo menos 5% de contaminação com disseleneto de difenila. Além disso, tivemos indícios de que ao utilizar dimetilformamida como solvente que este pode catalisar a decomposição do sal de tetrafluorborato de arenodiazônio a temperatura ambiente.

A investigação da reação utilizando as espécies NaHSe e Na_2Se_2 nas várias condições testadas, não resultou no aumento do rendimento do produto esperado, mas nos deu indícios que a reação passa por um mecanismo que envolve o hidrogênio ligado diretamente ao selênio na espécie NaHSe e que este possível mecanismo deu origem ao selênio elementar vermelho observado em pelo menos 50%.

Os experimentos comparativos utilizando os nucleofílos NaHSe e o NaArSe mostraram que a reatividade dessas duas espécies são completamente diferentes, ao ponto de termos os rendimentos de 20% e 85%, respectivamente. O que justifica um estudo mais aprofundado sobre a reatividade das espécies NaHSe e Na_2Se_2 quando utilizado sais de arenodiazônio.

Foi desenvolvido neste trabalho, um protocolo que permite a obtenção de vários selenetos não simétricos de alquilarila via *onepot* com rendimentos de 30-70%, partindo de selênio elementar, evitando a exposição à compostos de selênio com baixo peso molecular que podem ser tóxicos e sem o uso de reagentes organolitio.

A incorporação de selênio em compostos orgânicos utilizando usando haletos de alquila em carbonos primários e secundários é interessante e promissora do ponto de vista sintético, nesse contexto a reação de dupla inversão é uma alternativa sintética promissora para o acesso aos enantiômeros *R* e *S* de α -selenoamidas.

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Todos os experimentos foram realizados no Laboratório de Síntese Química e Enzimática (LaSQuE) e no Laboratório de Ressonância Magnética. Ambos os laboratórios estão localizados no departamento de química na Universidade Federal do Paraná. As análises de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram realizadas em espectrômetro Bruker modelo DRX-200, operando em 200MHz e 50MHz, respectivamente.

As análises por CG-FID foram realizadas em equipamento Shimadzu modelo CG2010AF, com coluna apolar Supelco DB-5 usando nitrogênio como gás carreador. Em todas as análises usando o CG-FID foram utilizadas rampa de aquecimento, que foi iniciada a 40°C, permanecendo nessa temperatura por 1min, posteriormente elevada para 270°C a 7°C min^{-1} , permanecendo nessa temperatura por 10min. O rotaevaporador utilizado foi um Büchi modelo R-114.

Para secagem das amostras foi utilizado bomba de alto vácuo Labovac modelo P7D. As reações foram acompanhadas via cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando cromatofolhas da marca ALUGRAN[®]. Para análise dos compostos separados por CCD, as cromatofolhas foram reveladas em câmara de UV (254 nm), iodo molecular e/ou vanilina sulfúrica e aquecimento. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica flash 60 Å (220-440 mesh) da marca Sigma-Aldrich[®].

Todos os solventes e reagentes foram purificados antes das análises utilizando metodologia descrita na literatura.³² Para captura de oxigênio residual na linha de gás inerte utilizado nos experimentos, foi utilizada uma coluna de vidro contendo óxido de manganês e vermiculite.

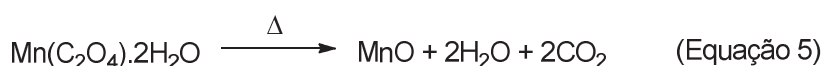
5.1 Síntese do óxido de manganês II, montagem e decomposição térmica do oxalato de manganês para captura de oxigênio residual oriundo da linha de argônio

Para síntese do oxalato de manganês, foi preparada uma solução (160g, 652mmol) de acetato de manganês II tetrahidratado em (500mL) de água destilada. Em um erlenmeyer com (1,5 L) de água contendo (125 g, 979,2 mmol) de ácido oxálico sob agitação, foi adicionada a solução de acetato de manganês II preparada. A mistura foi aquecida a 100°C até haver mudança de coloração de rosa para branco indicando a formação do oxalato de manganês dihidratado. O composto foi filtrado em Büchner e secado em bomba de vácuo.

Para montagem da coluna de óxido manganês foram misturados 200 g de oxalato de manganês e 64 g de vermiculite em um bequer. Em seguida esta mistura foi adicionada em uma coluna de vidro (40 cm x 4,0 cm), vedada com lã de vidro nas

extremidades da coluna, de modo a evitar vazamento do oxalato de manganês. Na entrada e saída da coluna foram adaptadas duas válvulas para controle do fluxo de gás.

Após montagem da coluna foi realizada a decomposição térmica do oxalato de manganês para formação do óxido de manganês II. Para isto a coluna foi colocada em um forno elétrico adaptado e foi gerado vácuo na coluna para aquecimento a 180°C para capturar toda a água e dióxido de carbono gerado durante a reação de decomposição (equação 1). Após tratamento da coluna, esta foi adaptada na linha de gás para de-oxigenação do sistema da reação.



5.2 Síntese do hidrogeno selenolato de sódio NaHSe (57)

Em um balão de 25 mL munido de barra magnética, foram adicionados (1 mmol, 40,8 mg 92%) de NaBH₄ e selênio elementar (1 mmol, 79 mg). A atmosfera do meio reacional foi trocada por argônio e em seguida foram adicionados 2 mL de etanol lentamente. Durante a adição de etanol a solução adquiriu a coloração branca e o tornou-se translúcida após 20 min.

5.3 Síntese do disseleneto de dissódio Na₂Se₂ (58)

Em um balão de 25 mL munido de barra magnética foram adicionados NaBH₄ (2 mmol, 81,6 mg com 92% de pureza) e selênio elementar (3 mmol, 237 mg). A atmosfera do meio reacional foi trocada por argônio e em seguida foram adicionados 4 mL de etanol lentamente a mistura. Após vinte min foi borbulhado na solução argônio para expulsão do gás H₂Se durante 30min com forte agitação utilizando uma agulha de teflon.

5.4 Procedimento geral para obtenção dos sais de tetrafluorborato de arenodiazônio

Em um balão de 125 mL munido de barra magnética, foram adicionados 60 mmol da anilina, 15 mL de água destilada e 15 mL de ácido clorídrico 35%. Após 20 min sob forte agitação o sistema foi resfriado a -10 °C. Uma solução de nitrito de sódio (1,8 g, 26 mmol) em água (3,6 mL) foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura do banho a -10°C. Após 10 min uma solução de tetrafluorborato de sódio (3,0 g, 27,5 mmol) em água (6 mL) foi adicionada. Éter etílico foi adicionado e o precipitado foi filtrado. O sólido foi dissolvido em acetona e filtrado novamente. Ao líquido foi adicionado éter etílico, obtendo-se um precipitado correspondente ao tetrafluorborato da amina desejada. Após resfriamento em um banho de gelo, o precipitado formado foi filtrado em Büchner novamente e seco em bomba de alto vácuo. Os rendimentos dos sais variaram de 30-

60%. Os sais de tetrafluorborato de arenodiazônio foram armazenados a -20°C protegido da luz até sua utilização. Esta metodologia foi utilizada para síntese dos outros sais de tetrafluorborato de arenodiazônio descrita no relatório. Esta metodologia foi baseada na tese de Moro A., 2010³⁴.

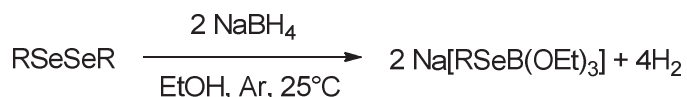
5.5 Procedimento para obtenção do seleneto de difenila usando a espécie NaHSe e o tetrafluorborato de arenodiazônio

Em um balão de 10 mL munido de barra magnética sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados (1 mmol, 40,8 mg 92%) de NaBH₄ e selênio elementar (1 mmol, 79 mg). Em seguida foi adicionado 2 mL de etanol lentamente. A solução contendo a espécie NaHSe foi transferida por cânula para um balão de 25 mL contendo (1 mmol, 192 mg) de tetrafluorborato de arenodiazônio em 2 mL de etanol, munido com agitação magnética e previamente esfriado com banho de gelo. Após transferência da espécie NaHSe a reação foi deixada sob agitação por 30 min. Em seguida foi adicionado (1 mmol, 40 mg em 1 mL de etanol) NaBH₄, e foi deixada a reação sob agitação por mais 20 min. Em seguida foi adicionado (1 mmol, 192 mg em 1 mL de etanol) de tetrafluorborato de arenodiazônio e deixou-se o meio reacional por 30 min sob agitação. Em seguida foram adicionados 20 mL de éter para ser feita a filtração da reação. A fase orgânica foi lavada duas vezes com 20 mL de água destilada. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e posteriormente rotaevaporada. A purificação do seleneto de difenila foi realizada por coluna cromatográfica, usando sílica gel 60 (mesh 70-230 nm) usando hexano como fase móvel e posteriormente fez-se recristalização para separação do disseleneto de difenila.

Dados espectroscópicos do seleneto de difenila

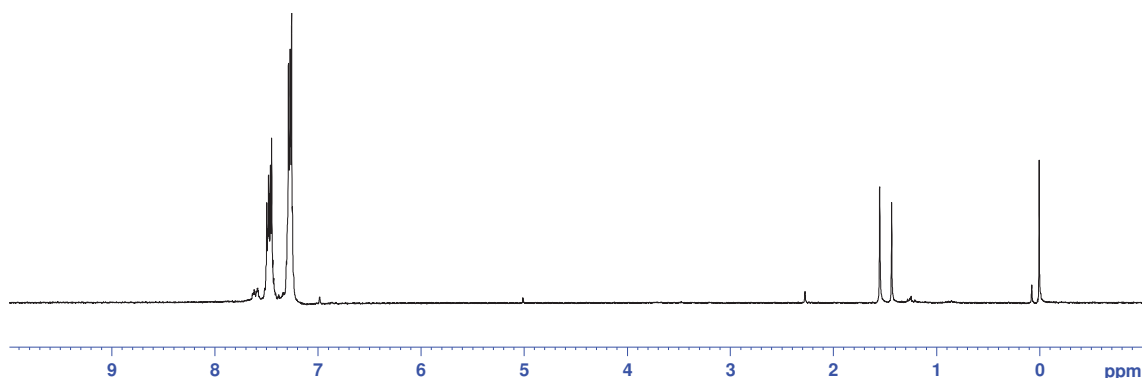
Formula molecular: C₁₂H₁₀Se; **Massa atômica:** 233,17 g.mol⁻¹; **Rendimento:** 17%, 40 mg. Óleo amarelo. **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,51-7,42 (m, 2H); 7,32-7,21 (m, 3H). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 133; 131; 129,35; 127,35.

5.6 Procedimento geral para obtenção de selenolato de sódio partindo de seus respectivos disselenetos utilizando NaBH₄

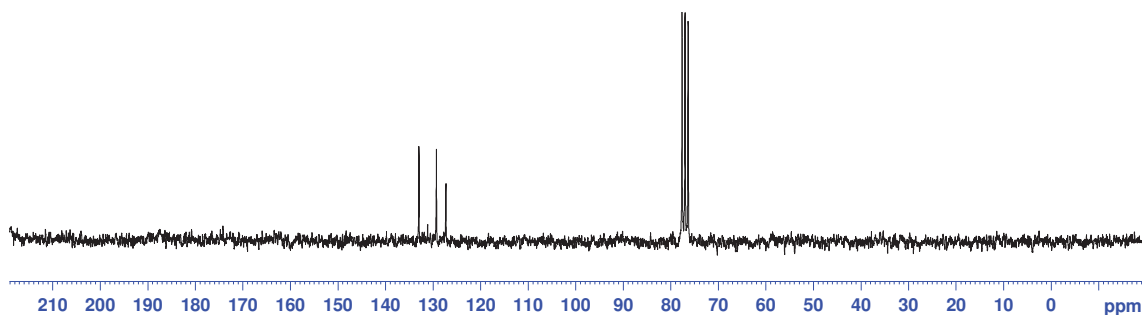


Em um balão de 25 mL munido de barra magnética foi adicionado (2 mmol) do disseleneto orgânico em (2 mL) de etanol. O sistema foi purgado com argônio e foi adicionado lentamente uma solução de (4 mmol; 151,2 mg de NaBH₄) em (4 mL) de etanol. Após formação do selenolato orgânico *in situ*, o mesmo foi transferido para uma solução do tetrafluorborato de arenodiazônio de sódio da amina adequada (4 mmol) em

(4 mL) de etanol contida em um balão de 25 mL também purgado com argônio e resfriado com banho de gelo a 0°C. Deixou-se a reação se prosseguir por 2h. Em seguida a solução foi filtrada e transferida para um erlenmeyer de 150 mL na qual foi adicionado diclorometano 50 mL e a solução foi lavada com água e separada as fases em funil de separação. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e posteriormente seca em rotaevaporador. Os produtos foram purificados em coluna usando sílica gel 60 (mesh 70-230 nm) como fase estacionária e hexano como eluente.



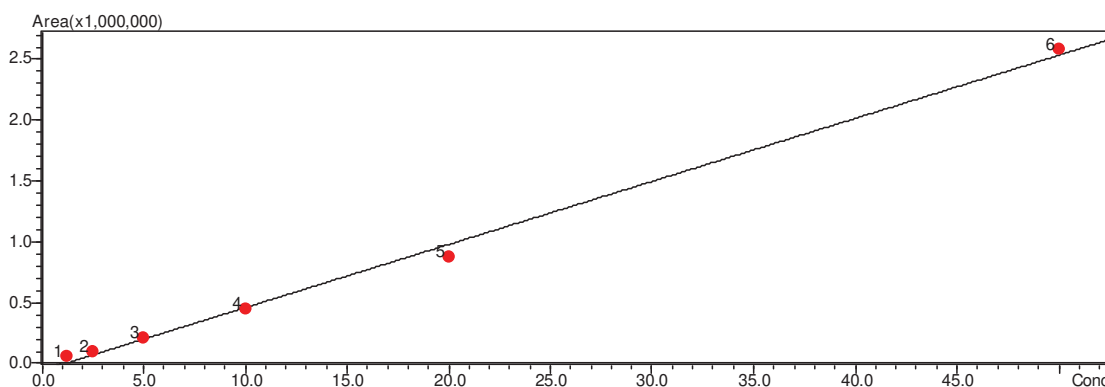
Espectro de RMN ^1H do seleneto de difenila em CDCl_3 (50MHz).



Espectro de RMN ^{13}C (50MHz) do seleneto de difenila em CDCl_3 .

5.7 Quantificação de benzeno oriundo da reação para formação do seleneto de difenila utilizando padrão externo

Foi feita uma curva de calibração injetando-se concentrações de 1 μL de benzeno nas concentrações de: 5 $\mu\text{L mL}^{-1}$, 10 $\mu\text{L mL}^{-1}$, 20 $\mu\text{L mL}^{-1}$, 50 $\mu\text{L mL}^{-1}$, 100 $\mu\text{L mL}^{-1}$ e 200 $\mu\text{L mL}^{-1}$ em 1 mL de diclorometano. A reação para determinação da quantidade de benzeno foi feita na escala de 2mmol utilizando a espécie NaHSe como descrito no procedimento 4.2. Foi destilado aproximadamente 0,55 mL do produto da reação usando um Kügelrohr modelo Büchi B-580. Desses 0,55 mL foi retirado 50 μL do destilado reacional e este foi solubilizado em 1 mL de diclorometano, para quantificação de benzeno oriundo da reação usando a espécie NaHSe . Foi injetado 1 μL dessa solução e foi feito o ajuste a curva de calibração com os valores obtidos a partir da diluição do padrão utilizado.



Curva de calibração feita no programa CG-solution disponibilizado no próprio equipamento (Shimadzu modelo CG2010AF). Equação da reta ($Y=51857,98X-57778,69$)

5.8 Decomposição do tetrafluorborato de arenodiazônio usando etanol, dimetilsulfóxido e dimetilformamida

Em um tubo de ensaio munido de barra magnética, foi adicionado 1 mmol do tetrafluorborato de arenodiazônio. A atmosfera do sistema foi trocada por argônio e posteriormente foram adicionado 2 mL do solvente desejado para solubilização do tetrafluorborato de arenodiazônio. O meio reacional foi deixado em agitação por 24h a temperatura ambiente. Após esse período o produto bruto reacional foi filtrado usando uma pipeta Pasteur empacotada com sílica gel 60 para coluna cromatográfica e o produto bruto reacional foi filtrado. O filtrado foi armazenado em freezer a -20°C até análise por CG-FID.

5.9 Redução do precipitado obtido nas reações para obtenção do seleneto de difenila

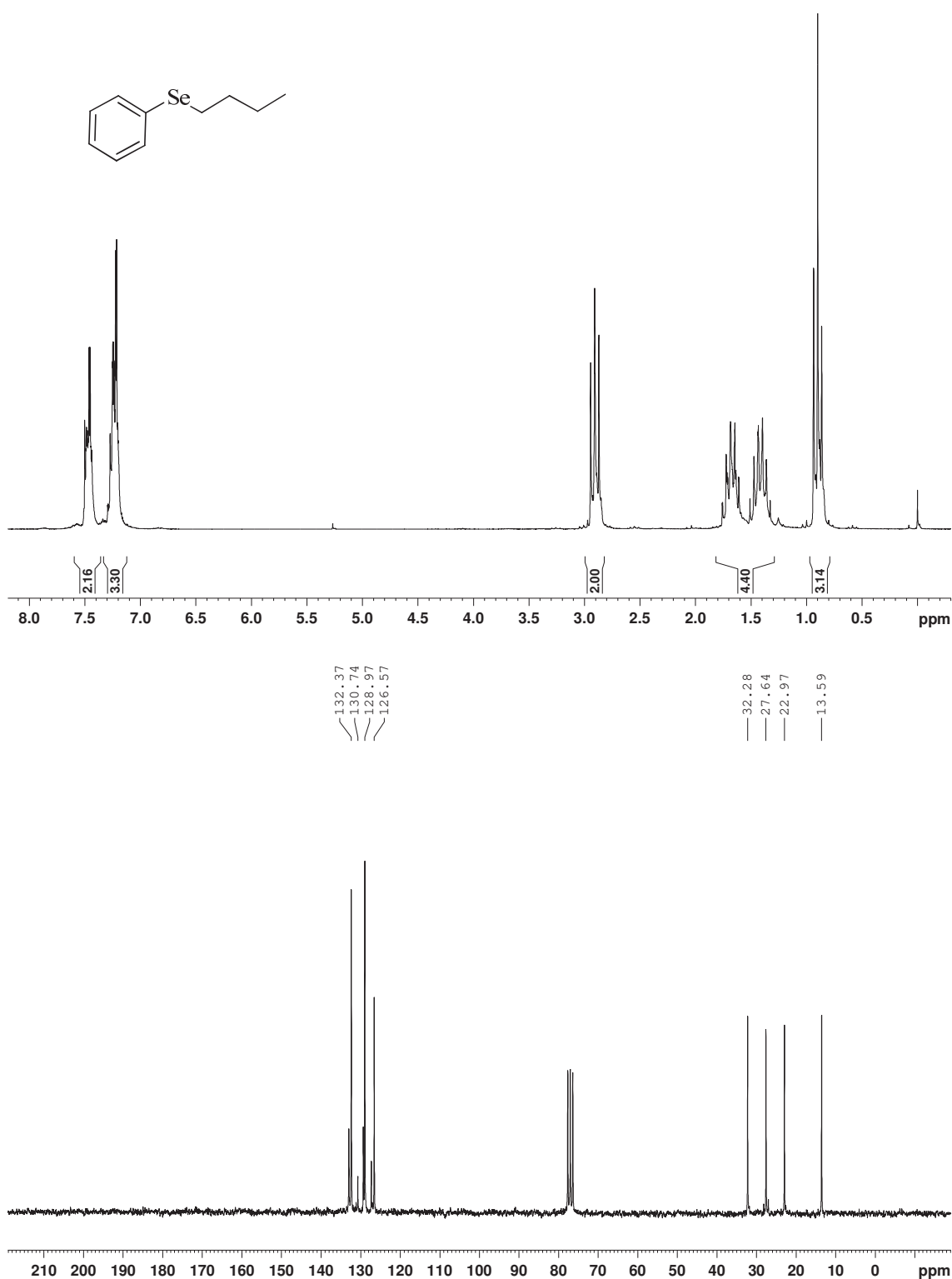
O filtrado obtido 80 mg, após reação de formação do seleneto de difenila em escala de 2 mmol, foi lavado cuidadosamente com 10 mL de água e 20 mL diclorometano usando filtro de papel e secado em bomba de vácuo em balão de 10 mL. No balão contendo o precipitado, foi colocado uma barra magnética e fechado com septo para troca de atmosfera para posterior adição lenta de uma solução de NaBH_4 em etanol (2 mmol mL^{-1}). Assim que a evolução de gás cessou foram adicionados de 2 mmol de tetrafluorborato de arenodiazônio em 2 mL de etanol com o balão contendo a mistura em banho de gelo. Após 20min tirou-se o banho de gelo e deixou-se a solução ficar a temperatura ambiente por 2h. O produto bruto reacional foi filtrado e lavado com diclorometano para posterior comparação por CCD usando seleneto de difenila como padrão.

5.10 Procedimento geral para síntese dos selenetos não simétricos

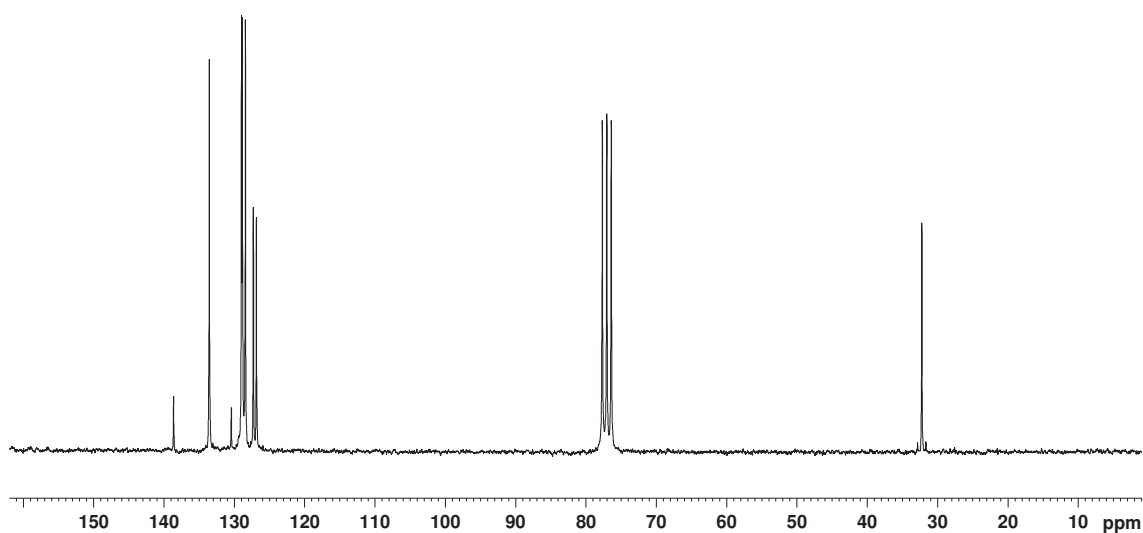
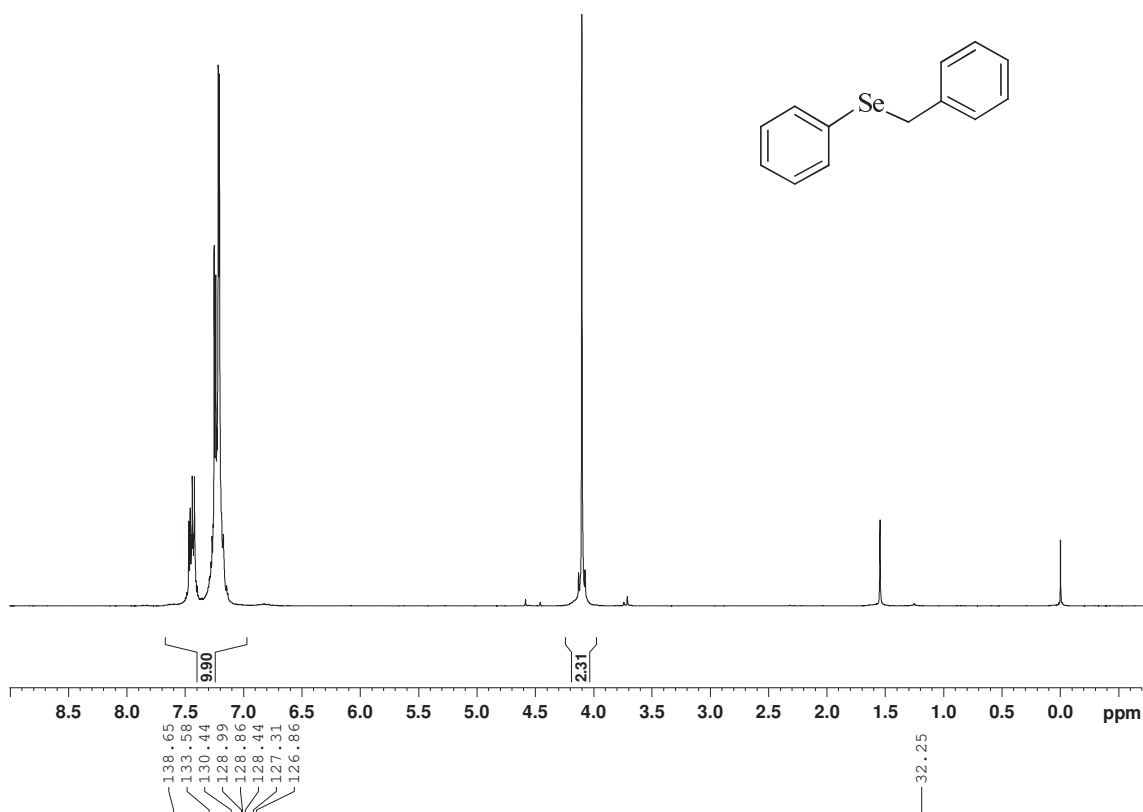
Em um balão de 25 mL munido de barra magnética, foram adicionados NaBH_4 (1mmol, 40mg) e selênio elementar (1mmol, 79mg). A atmosfera do meio reacional foi trocada por argônio e em seguida foram adicionados 2 mL de etanol lentamente. O balão foi colocado em banho de gelo a 0°C e foi adicionado lentamente (1 mmol) do haleto de alquila para a primeira alquilação da espécie NaHSe formando o selenol. Após adição do haleto de alquila foi adicionado (1 mmol; 37,8 mg) de NaBH_4 para formação do íon selenolato de organoíla. O balão foi retirado do banho de gelo e deixado a temperatura ambiente por 20 min. Em outro balão contendo (1 mmol) do tetrafluorborato de arenodiazônio ou do cloreto de arenodiazônio gerado *in situ*, foi colocado um agitador magnético e foi trocada a atmosfera por argônio para transferência do íon selenolato de organoíla usando uma cânula. Após adição completa do íon selenolato a reação foi deixada por 2h, para posteriormente solubilização da reação com diclorometano e posterior filtração. A fração orgânica foi lavada com água destilada em funil de separação e foi secada com sulfato de magnésio. A fase orgânica foi seca em rotaevaporador e colocada em bomba de vácuo. As purificações dos compostos foram feitas por coluna cromatográfica flash usando proporções de hexano e acetato de etila como eluentes ou por recristalização para posteriormente serem caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C .

OBS.: 2-(butylselanyl)-5-iodobenzoic acid, 2-(benzylselanyl)-5-iodobenzoic acid and 5-iodo-2-((4-nitrobenzyl)selanyl)benzoic acid were not isolated in their pure forms. The ^1H and ^{13}C NMR analysis shows signs of minor compounds that could not have been identified.

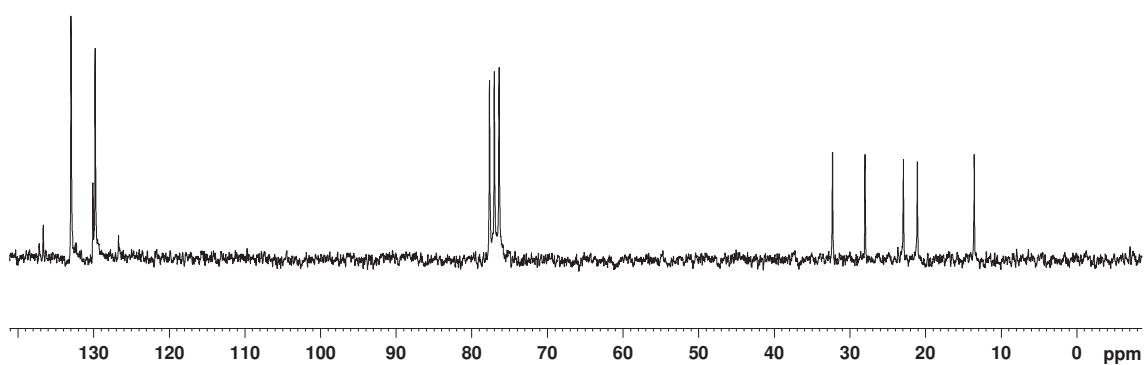
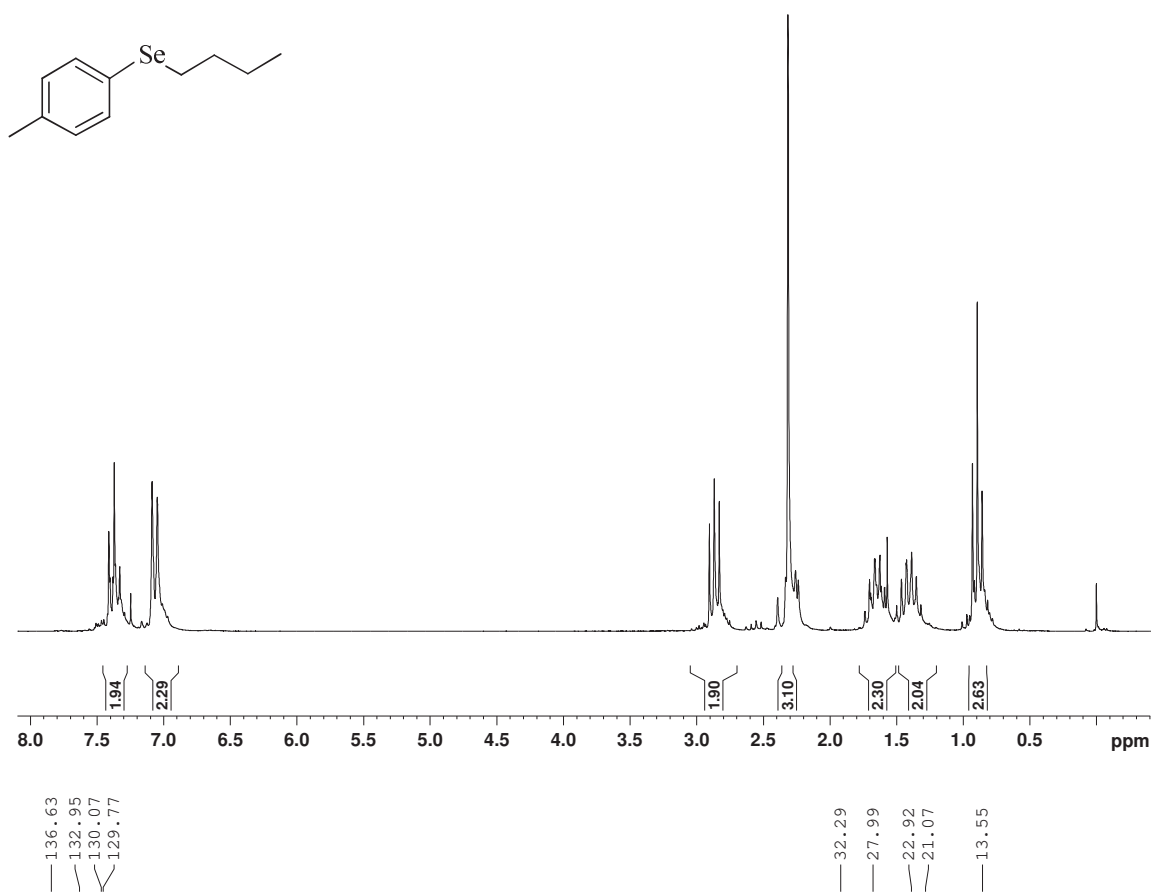
Butilselenil fenila (95)



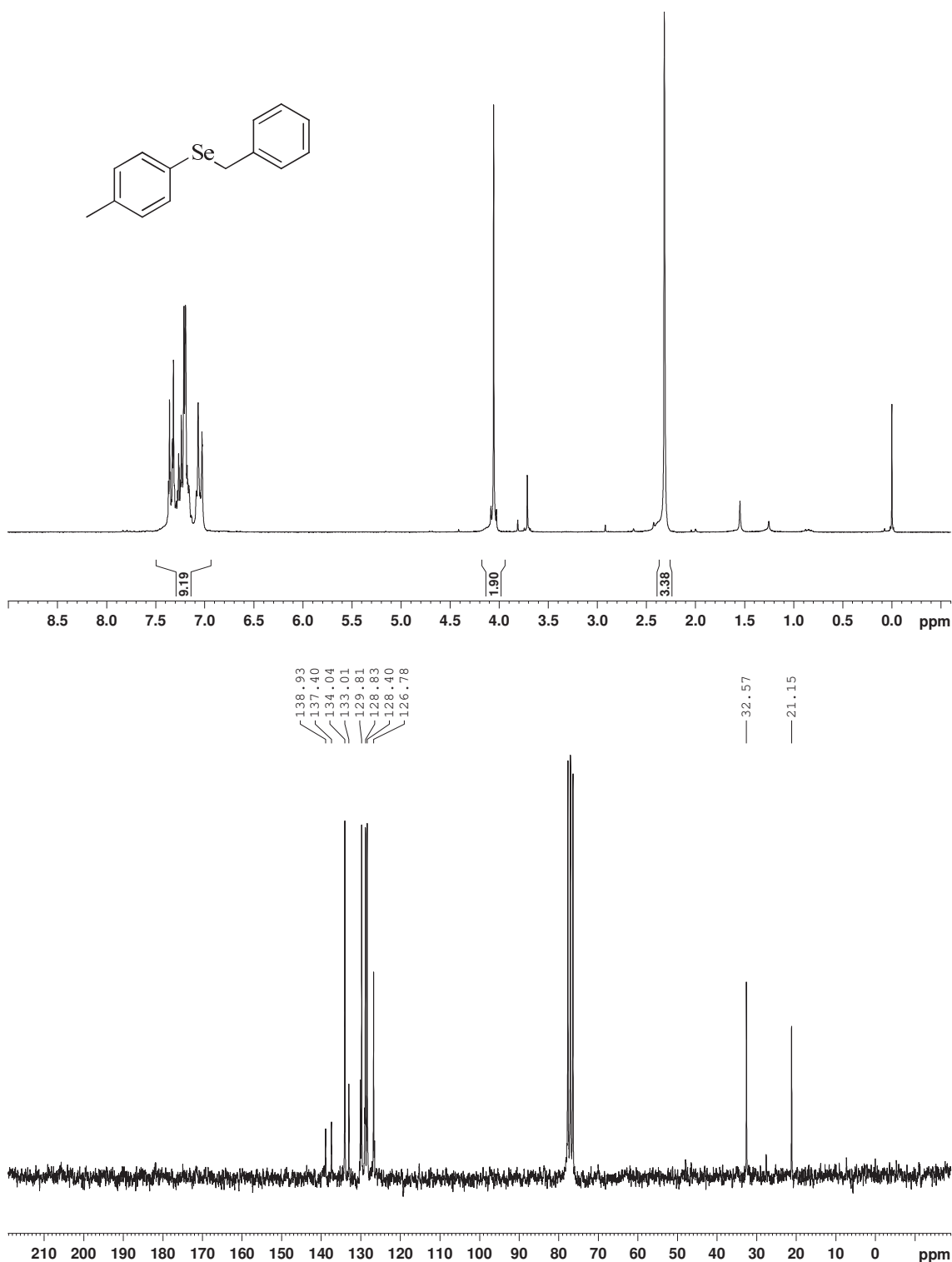
Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Se}$; **M.M.:** 214.02 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rendimento:** 52%. Líquido amarelo. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.52-7.41 (m, 2H); 7.29-7.20 (m, 3H); 2.90 (t, 2H); 1.77-1.57 (m, 2H); 1.50-1.31 (m, 2H); 0.90 (t, 3H). **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 132.36; 129.32; 128.96; 126.57; 32.28; 27.63; 22.97; 13.59.

Benzilselenil fenila (96)

Fórmula molecular: C₁₃H₁₂Se; **M.M.:** 248.01 g.mol⁻¹; **Rendimento:** 60%. Líquido amarelo. **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52-7.38 (m, 2H); 7.31-7.11 (m, 8H); 4.10 (s, 2H). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 138.64; 133.58; 130.43; 128.99; 128.85; 128.44; 127.31; 126.86; 32.25.

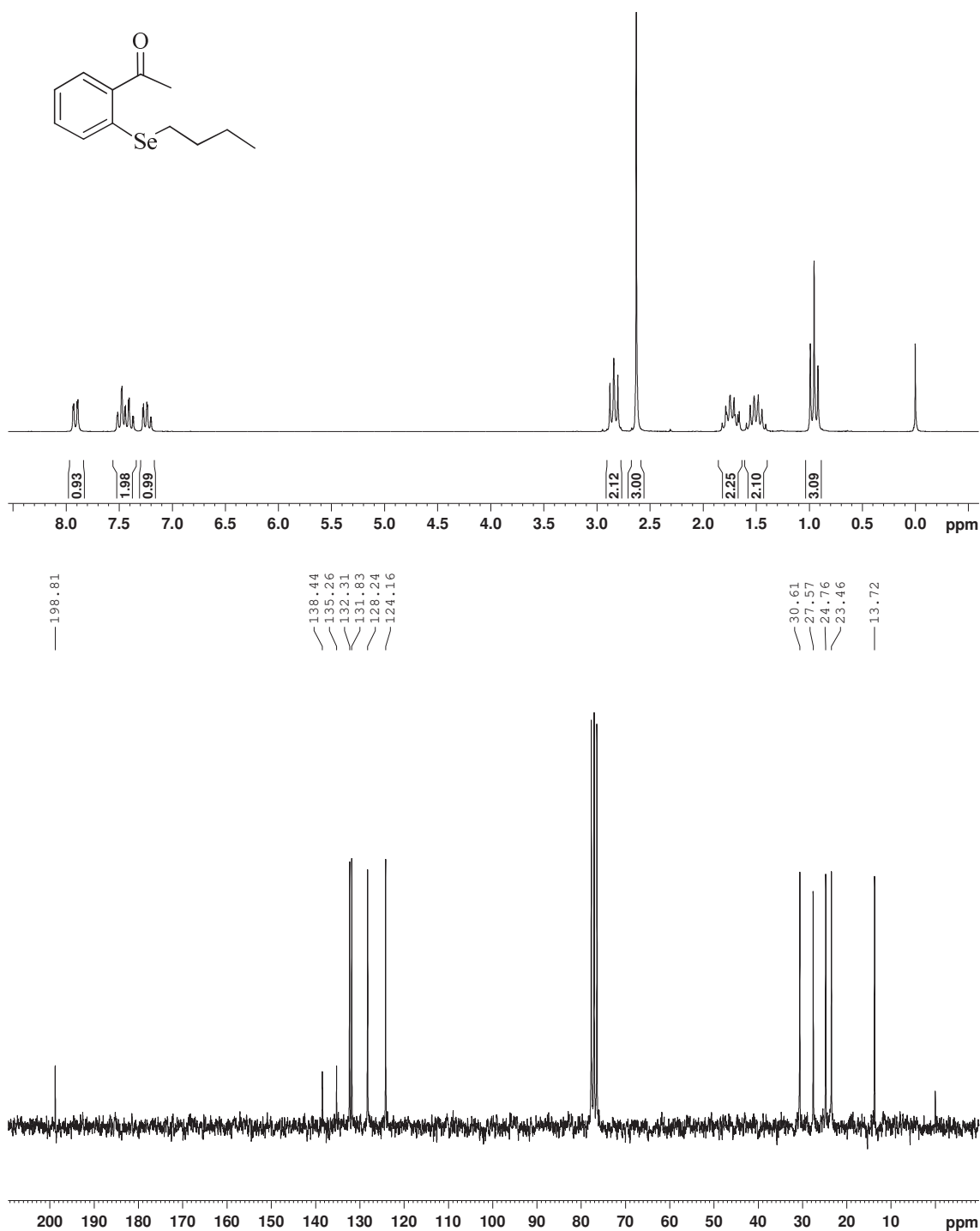
4-butilselenil toluila (97)

Formula molecular: C₁₁H₁₆Se; **M.M.:** 229.05 g.mol⁻¹; **Rendimento:** 71%. Líquido amarelo. **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36 (dd, *J* = 8.21 Hz, 2H); 7.05 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H) 2.87 (t, 2H); 2.31 (s, 3H); 1.75-1.53 (m, 2H); 1.50-1.29 (m, 2H); 0.89 (t, 3H). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 136.63; 132.95; 130.07; 129.77; 32.29; 27.99; 22.92; 21.07; 13.55.

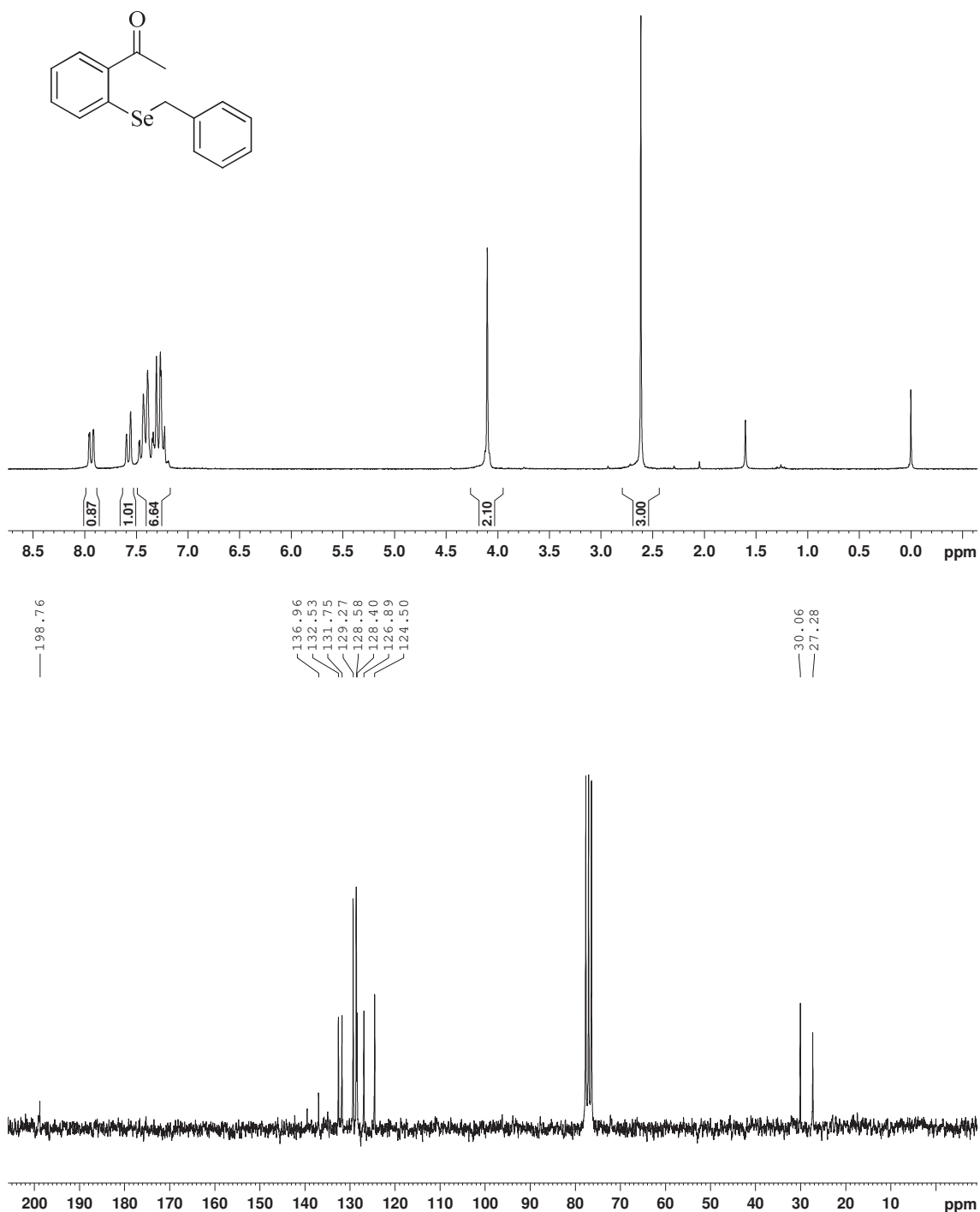
4-benzilselenil toluila (98)

Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Se}$; **M.M.:** $263.03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; **Rendimento:** 62%. Líquido amarelo. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.40-6.98 (m, 9H); 4.05 (s, 2H); 2.31 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138.91; 137.41; 134.04; 133.02; 129.80; 128.83; 128.40; 126.78; 32.82; 21.39.

2-butilselenil acetofenona (99)

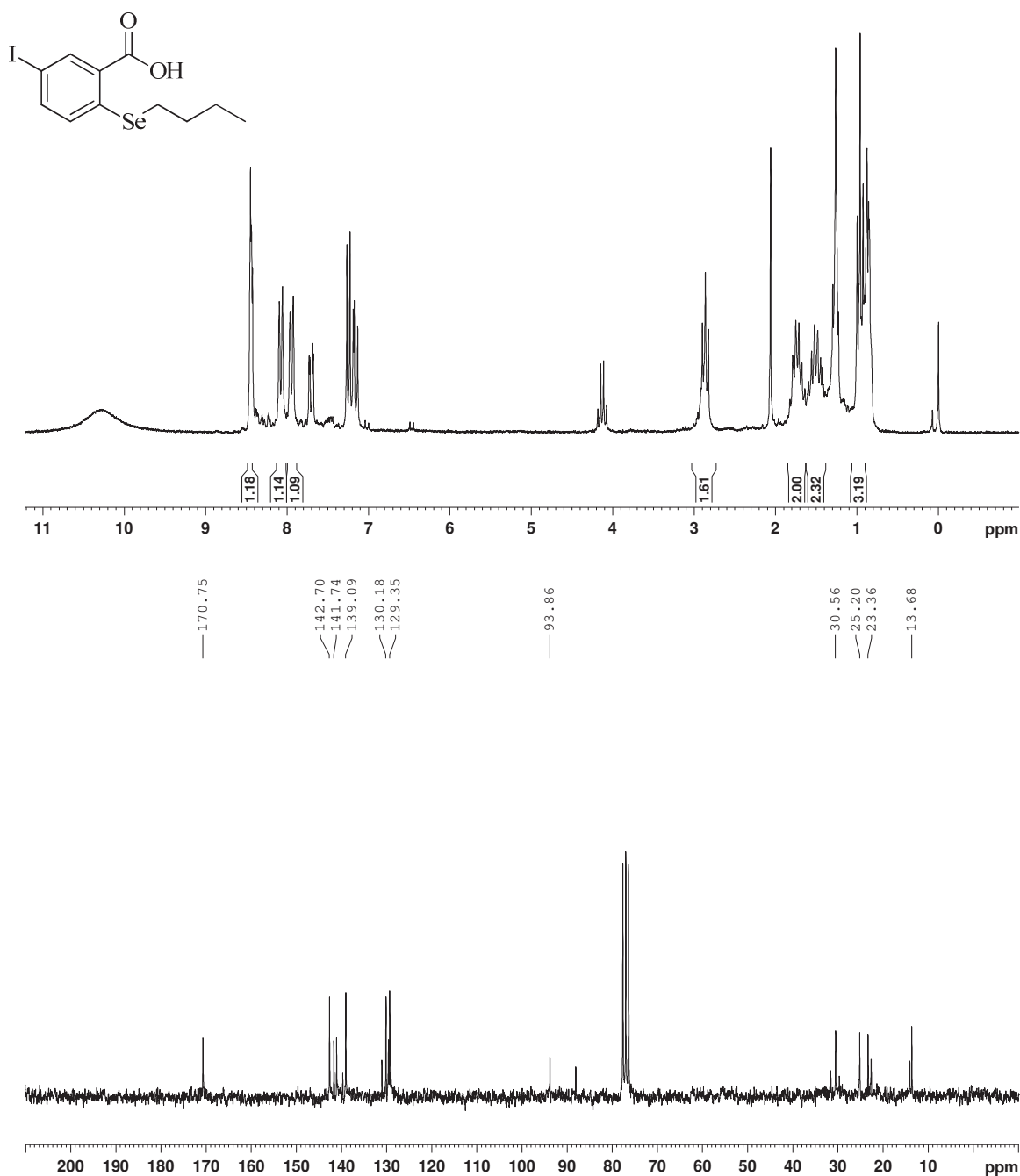


Fórmula molecular: C₁₂H₁₆OSe; **M.M.:** 256.03 g.mol⁻¹; **Rendimento:** 30%. Sólido amarelo. **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.91 (d, *J* = 7.90 Hz 1H); 7.53-7.35 (m, 2H); 7.28-7.19 (m, 1H); 2.82 (t, 2H); 2.63 (s, 3H); 1.83-1.65 (m, 2H); 1.60-1.40 (m, 2H); 0.95 (t, 3H). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 199; 138.43; 135.25; 132.28; 131.81; 128.25; 124.16; 30.65; 27.62; 24.80; 23.52; 13.77.

2-benzilselenil acetofenona (100)

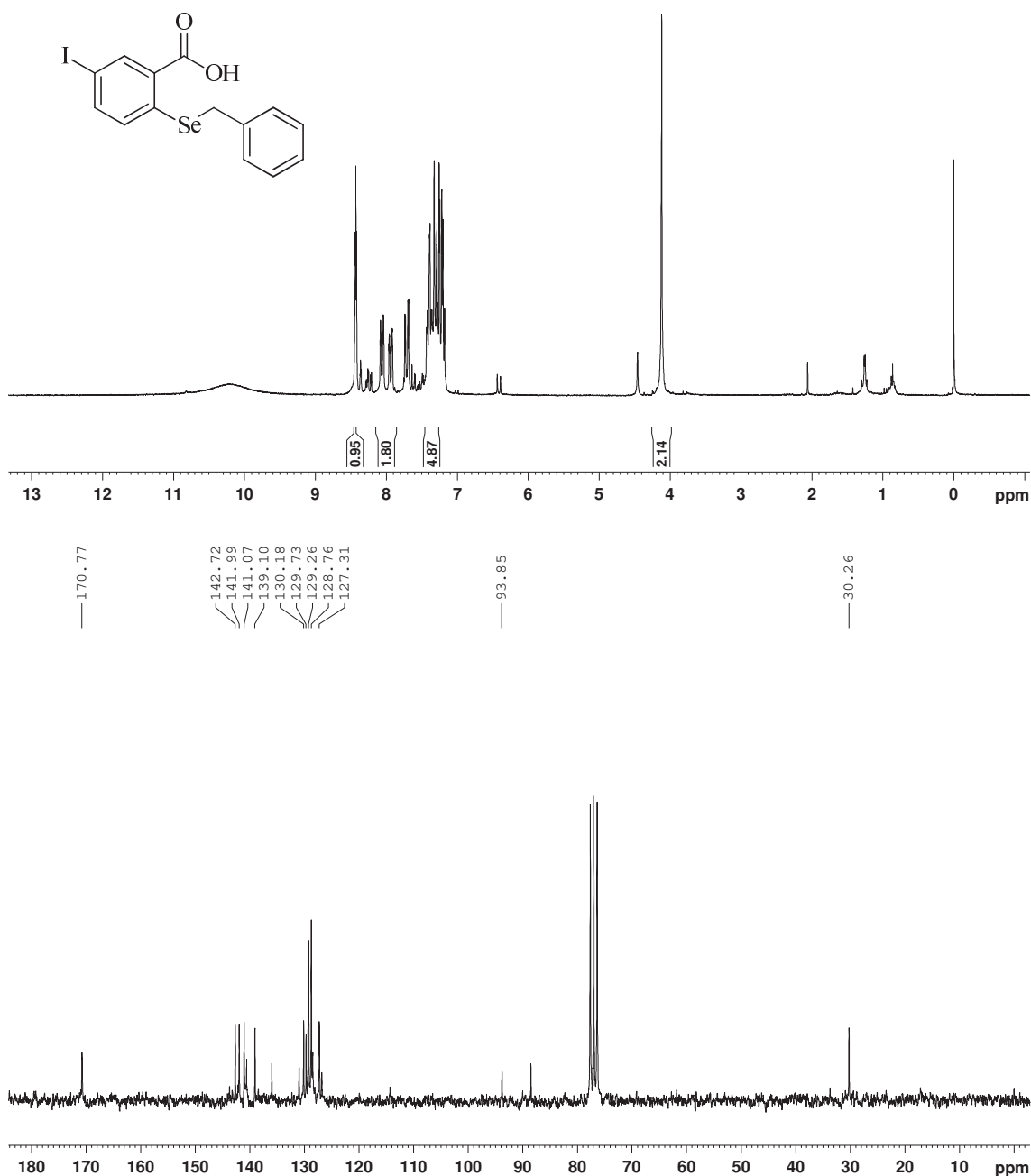
Fórmula molecular: C₁₅H₁₄OSe; **M.M.:** 290.01 g.mol⁻¹; **Rendimento:** 25%. Sólido branco. **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93 (d, *J* = 7.86 Hz 1H); 7.57 (d, *J* = 8.00 Hz 1H); 7.50-7.16 (m, 7H); 4.10 (s, 2H); 2.61 (s, 3H). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 198.76; 136.95; 132.53; 131.74; 129.26; 128.58; 128.40; 126.89; 124.50; 30.05; 27.28.

Ácido 2-(butilselenil)-5-iodobenzóico (101)



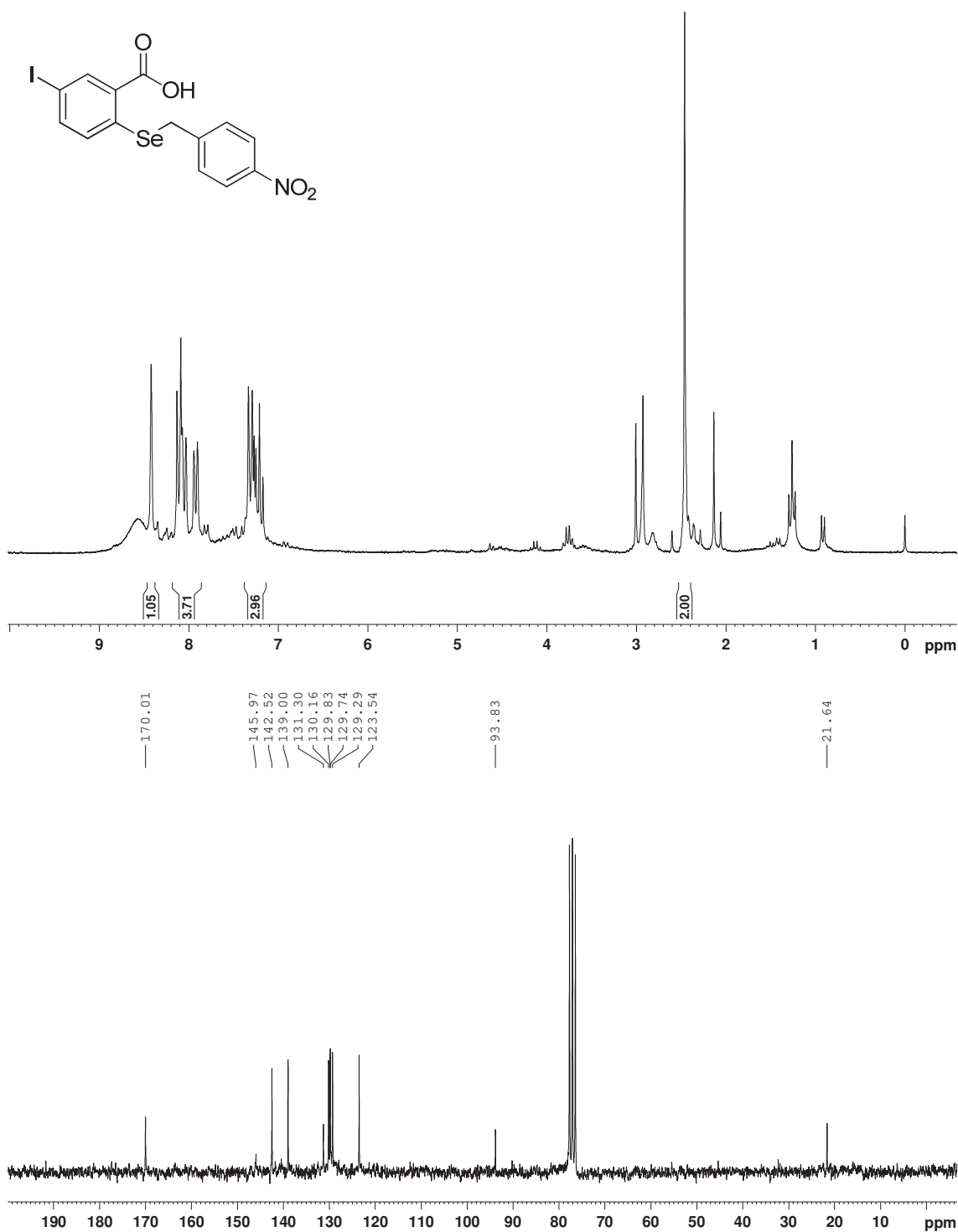
Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{ISe}$; **M.M.:** $383.91 \text{ g.mol}^{-1}$; **Rendimento:** 45%.
 Sólido marron. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.48-8.42 (m, 1H); 8.07 (d, $J = 7.82 \text{ Hz}$, 1H); 7.94 (d, $J = 7.62 \text{ Hz}$, 1H); 2.92 (t, 2H); 2.16 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.02 (t, 3H). **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.80; 142.94; 142.61; 141.88; 139.03; 130.19; 129.3; 94.0; 30.7; 25.4; 23.5.

Ácido 5-iodo-2-(benzilselenil) benzóico (102)



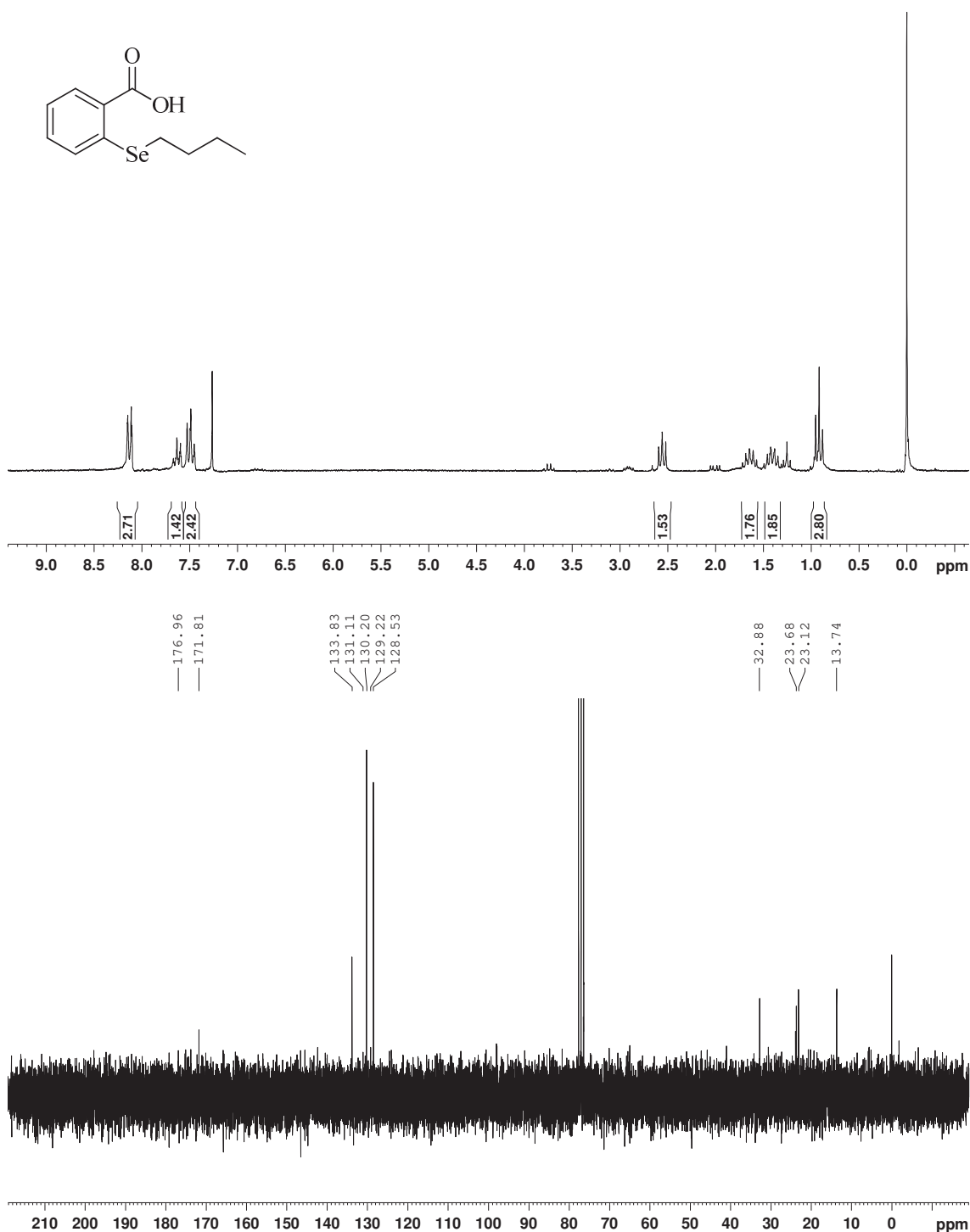
Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{ISe}$; **M.M.:** $417.89 \text{ g.mol}^{-1}$; **Rendimento:** 42%.
 Sólido marron. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.42 (m, 1H); 8.07 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H); 7.95 (d, $J = 7.87$ Hz, 1H); 7.45-7.27 (m, 5H); 4.12 (s, 1H); 3.72 (s, 2H).
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.68; 142.76; 139.14; 131.06; 130.25; 129.39; 129; 128.78; 128.58; 126.80; 94.0; 27.67.

Ácido 5-iodo-2-((4-nitrobenzil)selenil) benzoico (103)



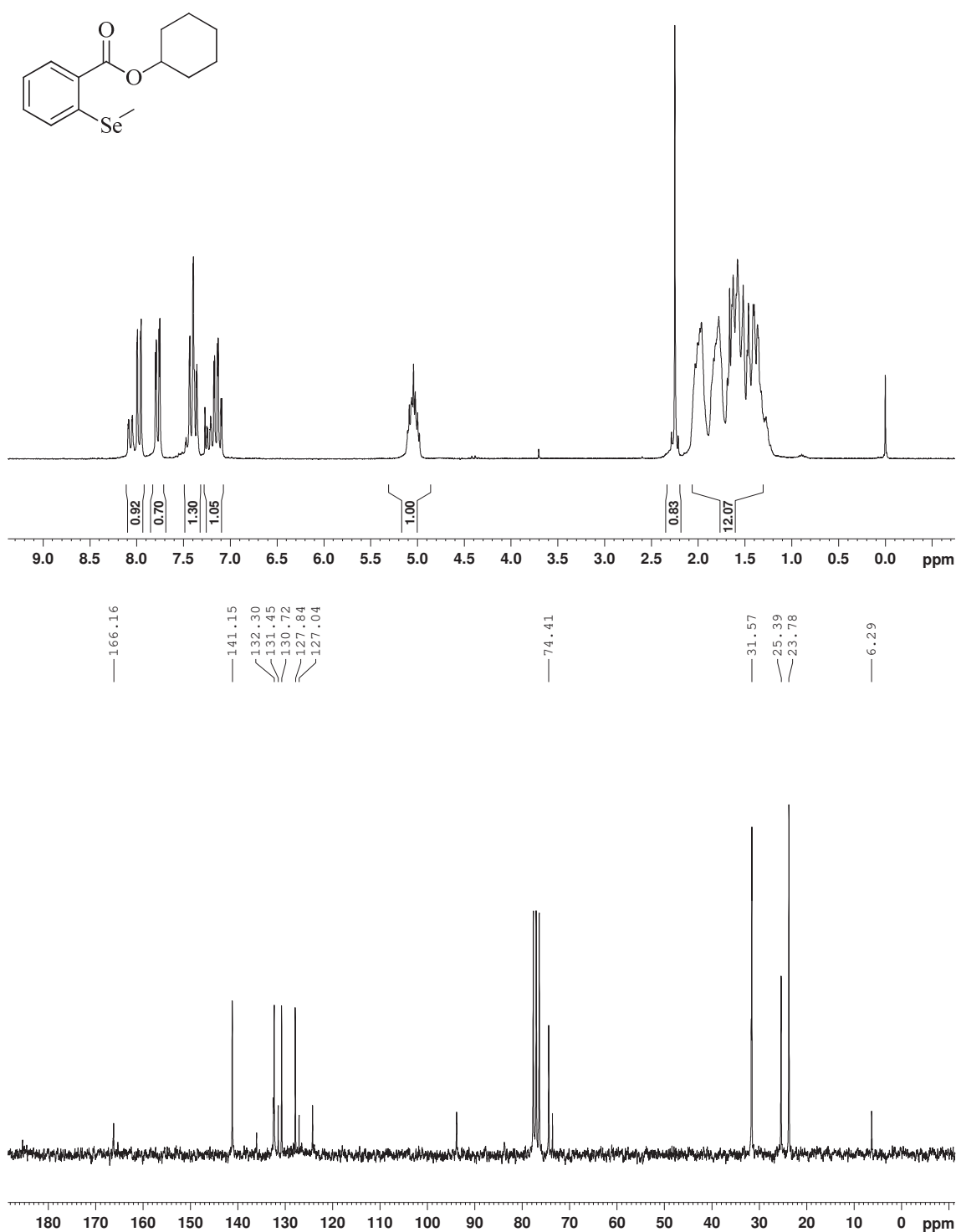
Fórmula molecular: C₁₄H₁₀NO₄ISE; **M.M.:** 462.88 g.mol⁻¹; **Rendimento:** 65%. Sólido amarelo. **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.42 (s, 1H); 8.11 (d, *J* = 8.56 Hz 1H); 8.05 (d, *J* = 8.50 Hz 1H); 7.92 (d, *J* = 7.94 Hz 1H); 7.34-7.15 (m, 3H); 2.46 (s, 2H). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195; 170; 145.95; 142.49; 138.98; 131.28; 130.14; 129.79; 129.28; 123.50; 93.82; 21.61.

Ácido 2-(butilselenil) benzoico (104)

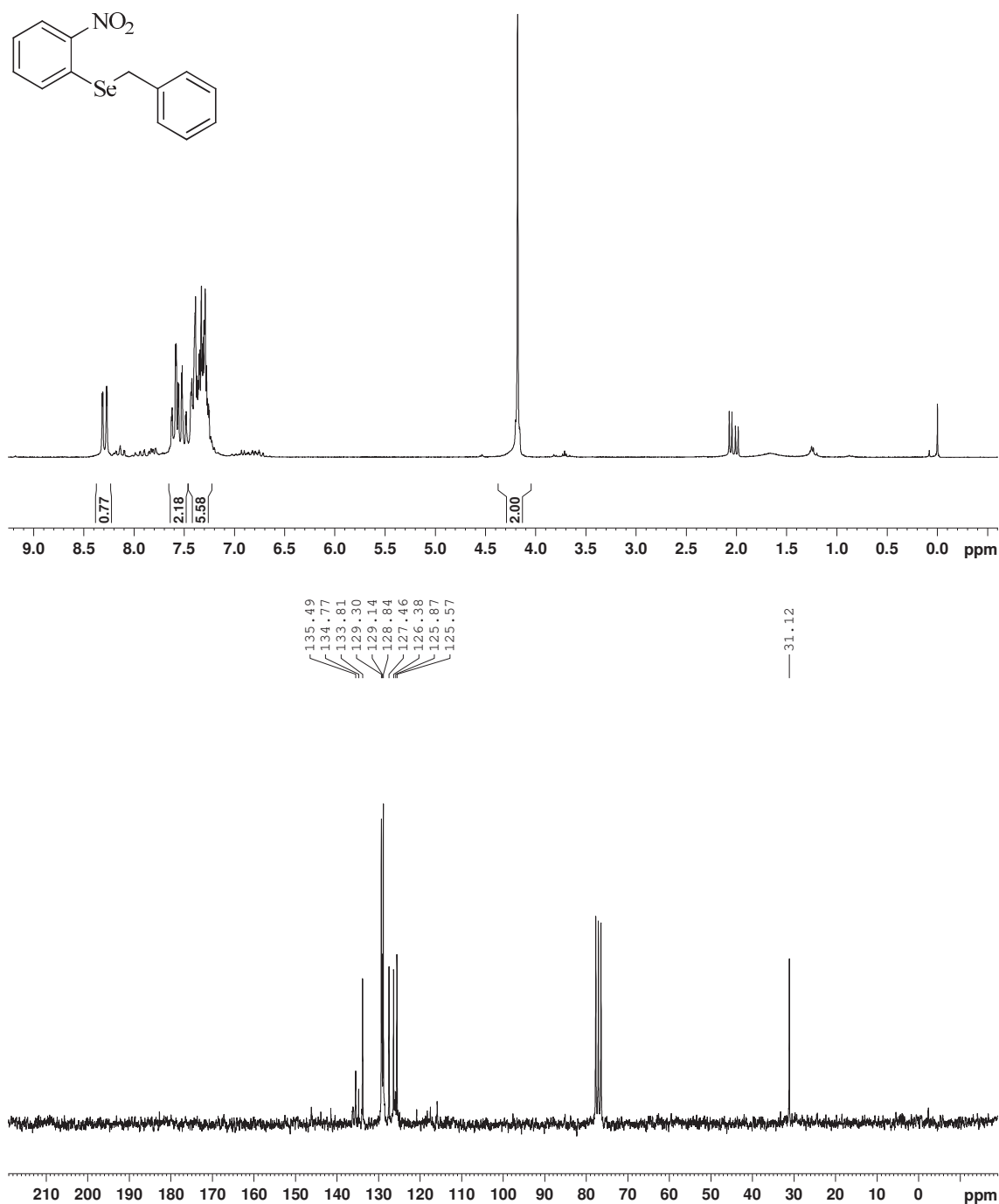


Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}$; **M.M.:** $258.01 \text{ g.mol}^{-1}$; **Rendimento:** 31%.
 Sólido marron. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.16 (d, $J = 7.60 \text{ Hz}$, 2H); 7.63 (m, 1H); 7.49 (dd, $J = 7.30 \text{ Hz}$, 2H); 2.56 (t, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.42 (m, 2H); 0.92 (t, 3H). **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 176.91; 171.70; 133.83; 131.10; 130.20; 129.21; 128.48; 32.87; 23.68; 23.12; 13.74.

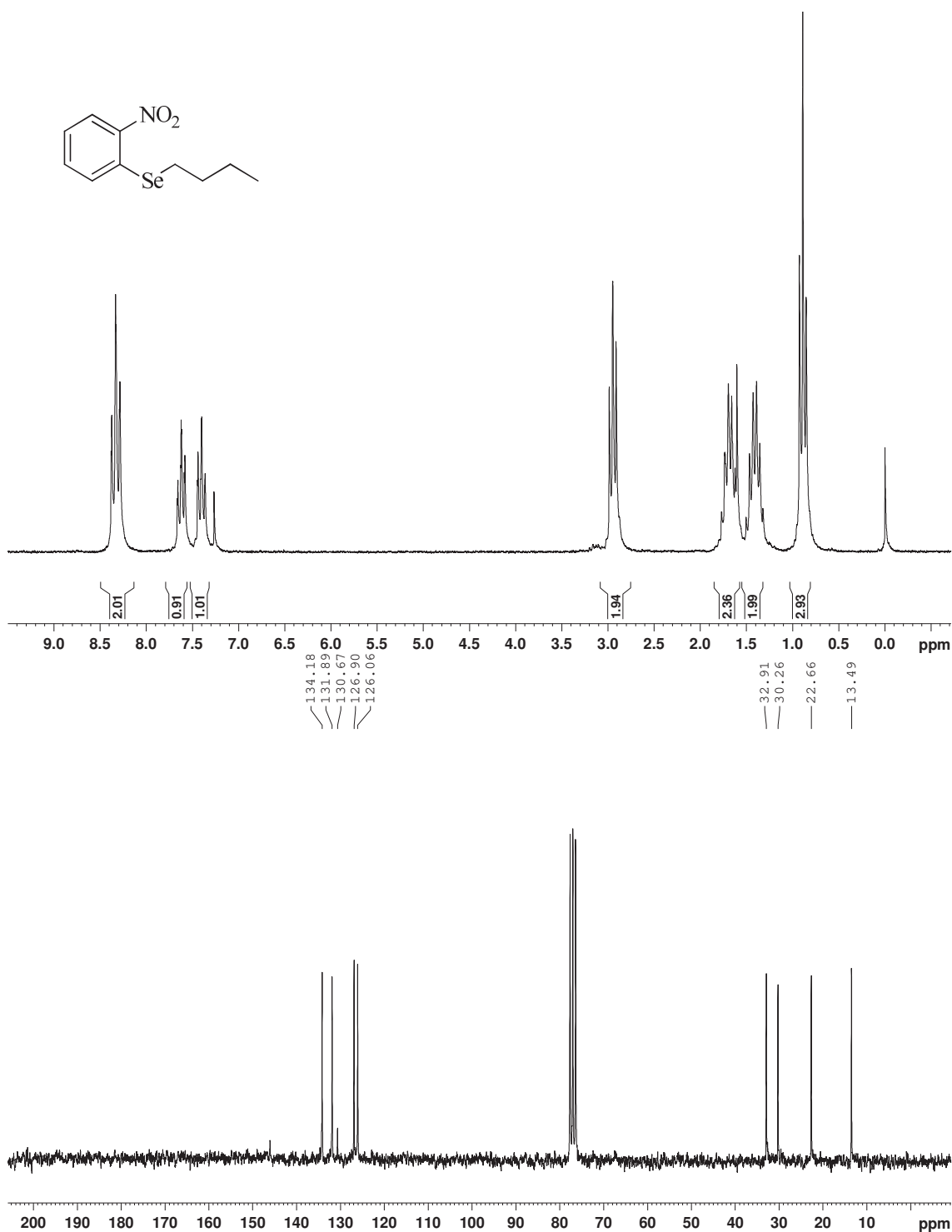
Benzoato de 2-metilselenil ciclohexila (105)



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Se}$; **M.M.:** $298.04 \text{ g.mol}^{-1}$; **Rendimento:** 50%. Colorless liquid. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.97 (dd, $J = 7.88 \text{ Hz}$ 1H); 7.77 (dd, $J = 7.78 \text{ Hz}$ 1H); 7.48-7.35 (m, 1H); 7.25-7.08 (m, 1H); 5.25-4.96 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.09-1.22 (m, 11H). **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.16; 141.15; 132.30; 131.45; 130.72; 127.80; 127.03; 74.40; 31.57; 25.38; 23.77; 6.29.

2-benzilselenil nitrofenila (106)

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NSe}$; **M.M.:** $292.99 \text{ g.mol}^{-1}$; **Rendimento:** 28%.
 Sólido amarelo. **RMN ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.30 (d, $J = 8.28$ Hz 1H); 7.65-7.25 (m, 8H); 4.18 (s, 2H). **RMN ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146.17; 135.48; 134.77; 133.81; 129.13; 127.46; 126.37; 125.87; 125.56; 115.85.

2-butilselenil nitrofenila (107)

Fórmula molecular: C₁₀H₁₃NO₂Se; **M.M.:** 259.01 g.mol⁻¹; **Rendimento:** 25%. Líquido amarelo. **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.33 (dd, *J* = 8.23 Hz 2H); 7.62 (dd, *J* = 7.23 Hz 1H); 7.40 (dd, *J* = 7.20 Hz 1H); 2.94 (t, 2H); 1.81-1.56 (m, 2H); 1.51-1.29 (m, 2H); 0.89 (t, 3H). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 134.17; 131.89; 130.67; 126.90; 126.06; 32.91; 30.25; 22.65; 13.49.

Síntese e dados espectroscópicos do 3-((Dimetilamino)metil)-4-hidroxi-5-metoxibenzaldeído

Em um balão de 25ml foram adicionados uma solução de dimetilamina (226 mg, 40% aq, 2 mmol) e formaldeído (37% aq, 162mg, 2mmol), em etanol (4ml). Lentamente foi adicionado vanilina (202mg, 1,2 mmol). A mistura foi deixada em refluxo por 30min e deixou-se resfriar a temperatura ambiente. Agitou-se por mais 24h na mesma temperatura e posteriormente foi deixado o meio reacional em freezer por 8h. O sólido branco formado após esse período foi filtrado, lavado com acetona (3ml) e secado com boba de vácuo. (230mg, 80%); Sólido branco; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 9.81 (s, 1H,), 7.30-7.38 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.45 (s, 6H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ 190.8, 154.4, 148.7, 128.2, 125.7, 121.0, 109.9, 61.7, 56.1, 44.3.

Síntese e dados espectroscópicos do 5-clorometil-4-hidroxi-3-metoxi benzaldeído

Em um balão de 25ml munido de agitador magnético o composto 16 (4.00g, 19 mmol) foi dissolvido em anidrido acético (30 mL), sob atmosfera de N_2 . A mistura foi deixada sob refluxo por 24h. Após resfriamento a temperatura ambiente o excesso de anidrido acético foi destilado em rotaevaporador. O produto bruto da reação concentrado foi acidificado com HCl 35% (30 mL) e depois agitado por mais 1,5h a temperatura ambiente. O sólido amarelo claro foi filtrado, lavado com água e secado usando bomba de vácuo (3.55 g, 75%). Sólido Amarelo; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 9.81 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 6.54 (bs, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ 190.4, 149.6, 147.2, 129.5, 127.9, 123.6, 108.8, 56.5, 39.9.

Síntese e dados espectroscópicos do 3-((butilselenil)metil)-4-hidroxi-5-metoxibenzaldeído

Em um balão de 25ml munido de barra magnética, foi adicionado NaBH_4 (1mmol, 40mg) e selênio elementar (1mmol, 79mg). A atmosfera do meio reacional foi trocada por argônio e em seguida foi adicionado 2 ml de etanol lentamente, devido a rápida evolução de gás hidrogênio. Após evolução de hidrogênio cessar totalmente a solução tornou-se translúcida. O balão foi colocado em banho de gelo a 0°C e foi adicionado lentamente o brometo de butila. O balão foi retirado do banho de gelo e deixado a temperatura ambiente por 20min.

Em outro balão munido de agitação magnética contendo o composto 17 (1mmol; 207mg) foi purgado o sistema com argônio. Após adição completa do selenolato de butila por cânula de teflon foi deixado reagir por 2h a temperatura ambiente. O bruto da reação

foi extraído com diclorometano e lavado com água destilada em funil de separação e secado com sulfato de magnésio. A fase orgânica foi seca em rota evaporador e purificada por coluna cromatográfica flash usando como eluente hexano/acetato de etila numa proporção de 8/2. Foi obtido um líquido amarelo com rendimento de 30%; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 9.80 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 6.61 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.89 (t, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ 190.9, 149.2, 147.0, 128.9, 128.0, 126.2, 107.3, 56.3, 32.4, 24.3, 23.1, 20.0, 13.5.

Síntese e dados espectroscópicos do Ácido (S)-2-cloropropanoico

Em um balão de 50ml foi adicionado sob forte agitação uma solução de L-alanina (0.5 g, 5.6 mmol) em HCl 37% (6 ml) à 0°C. Foi adicionado nitrito de sódio (1.16 g, 16.8 mmol) lentamente a mistura. Esta foi agitada por 4h mantendo sempre a temperatura abaixo de 5°C, para ser extraída com diclorometano (3 x 25 ml). As frações foram reunidas e secas com sulfato de magnésio. O solvente foi rotaevaporado obtendo-se o composto **22** como um óleo amarelado com rendimento de 50%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.65 (d, 3H, $J = 7.1$), 4.40 (q, 1H, $J = 7.1$), 9.82 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 21.4, 52.3, 175.2.

Síntese e dados espectroscópicos do (S)-2-cloro-N-(4-metoxifenil) propanamida

Em um balão de 25ml munido de agitação foram dissolvidos em diclorometano (10 mL) o composto **22** (200mg, 1.8 mmol), *p*-anisidina (443mg, 3.6mmol), DCC (350 g, 2.2mmol) e DMAP (0.24g, 2.2mmol) e a mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente por 4h. O sólido branco foi filtrado e descartado. A fase orgânica foi tratada com sulfato de magnésio e seca em rota evaporador. O produto da reação foi purificado por coluna cromatográfica flash, usando como eluente hexano/acetato de etila numa proporção de 8/2 resultando em um sólido branco com rendimento de 61%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.81 (d, 3H, $J = 7.0$), 3.64 (s, 3H), 4.53 (q, 1H, $J = 7.1$), 6.87 (d, 2H, $J = 8.9$), 7.44 (d, 2H, $J = 8.9$); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 22.6, 55.4, 56.17, 114.3, 122.1, 130.0, 156.9, 167.4.

Síntese e dados espectroscópicos do (R)-2-((4-chlorofenil)selenil)-N-(4-metoxifenil)propanamida

Em um balão de 25ml munido de barra magnética foi adicionado (2mmol) do disseleneto orgânico em (2ml) de etanol. O sistema foi purgado com argônio e foi adicionado lentamente uma solução de NaBH_4 (4mmol; 151,2mg) em Etanol (4ml). Após formação do selenolato, este foi transferido por cânula para uma solução do composto **23**

(4mmol) em (4ml) de etanol contida em um balão de 25ml munida de agitação e também purgado com argônio e resfriado com banho de gelo a 0°C. Deixou-se a reação se prosseguir por 2h. Em seguida a solução foi filtrada e transferida para um funil de separação no qual foi adicionado diclorometano 50ml e a solução foi lavada com água (3 x 20ml). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e filtrada para um balão previamente pesado e posteriormente seca em rota evaporador. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica flash usando sílica gel 60 e mistura de hexano/acetato de etila numa proporção de 8/2. RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.81 (d, 3H, J = 7.0), 3.64 (s, 3H), 4.53 (q, 1H, J = 7.1), 6.87 (d, 2H, J = 8.9), 7.30 (d, 2H, J = 8.1), 7.23 (d, 2H, J = 8.0), 7.44 (d, 2H, J = 8.9); RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 22.6, 55.4, 56.17, 114.3, 122.1, 129.6, 129.9, 133.3, 134.3, 130.0, 156.9, 167.4.

Síntese e dados espectroscópicos do Ácido (S)-2-((4-clorofenil)selanil)propanoico

Em um balão de 25 mL foi adicionado sob forte agitação uma solução de L-alanina (445 mg, 5 mmol) em HCl 37% (6 ml) à 0°C. Foi então adicionado nitrito de sódio (1.16 g, 16mmol) lentamente a mistura, mantendo a temperatura abaixo de 5°C. O pH da reação foi ajustado para 6 utilizando carbonato de sódio. Em outro balão de 25mL munido de agitação, foi adicionado borohidreto de sódio (190mg; 5mmol) em uma solução de disseleneto de *p*-cloro de difenila (1,9g ; 5mmol) em etanol (10ml). Após mudança de coloração da reação para amarelo a solução foi canulada para o balão contendo o diazônio da L-alanina preparado anteriormente. Deixou-se a reação por 3h e conteúdo foi vertido pra um erlenmeyer onde foi adicionado HCl 10%. O conteúdo foi lavado com diclorometano (3 x 10 mL) e deixou-se a fase aquosa para cristalização do composto 25 na forma de um sólido cristalino amarelo com rendimento de 25%. RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.53 (d, 3H, J = 7.0), 3.72 (q, 1H, J = 7.5), 7.28 (d, 2H, J = 8.0), 7.58 (d, 2H, J = 8.5); RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 17.3, 37.1, 125.5, 129.4, 135.4, 137.2, 139.0, 179.2.

Síntese e dados espectroscópicos do (S)-2-((4-clorofenil)selanil)-N-(4-hidroxifenil)propanamida

Em um balão de 10 mL foram adicionados o composto **25** (263 mg ; 1mmol), DCC (0.18 g, 1.1 mmol), DMAP (0.12 g, 1.1 mmol) e *p*-anisidina (221 mg; 1,8 mmol) em diclorometano. Essa mistura foi agita por 4h a temperatura ambiente. O sólido branco resultante foi filtrado e descartado. A fase orgânica foi seca tratada com sulfato de magnésio e seca em rota evaporador. Entretanto não foi possível purificar o composto alvo para identificação.

Síntese e dados espectroscópicos do Ácido (S)-2-cloro-3-metilbutanoico

Em um balão de 50mL foi adicionado sob forte agitação uma solução de *L*-valina (500mg, 3mmol) em HCl 35% (6 mL) a 0°C. Foi então adicionado nitrito de sódio (790mg, 10.6mmol) lentamente. A mistura foi agitada por 4h mantendo a temperatura abaixo de 5°C e posteriormente foi extraída com diclorometano (3 × 25 mL). O precipitado branco foi filtrado e descartado. As frações foram reunidas e secadas com sulfato de magnésio e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido um óleo amarelo com rendimento de 40%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.01 (d, 3H, $J = 6.6$), 1.08 (d, 3H, $J = 6.6$), 2.36 (m, 1H), 4.18 (d, 1H, $J = 3.3$), 10.95 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 17.8, 19.6, 64.0, 174.6.

Síntese e dados espectroscópicos do (S)-2-cloro-*N*-(4-metoxifenil)-3-metilbutanamida

Em um balão de 25 mL foi dissolvido em diclorometano (10 mL) o composto **27** (200 mg, 1.8 mmol), *p*-anisidina (740 mg, 3.6 mmol), DCC (350mg, 2.2mmol) e DMAP (240 mg, 2.2 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4h. O precipitado branco foi filtrado e descartado. O solvente foi seco com sulfato de magnésio e destilado em rota evaporador para posterior purificação por coluna cromatográfica flash utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila numa proporção de 8:2. Foi obtido um sólido branco com rendimento de 60%. RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.99 (d, 3H, $J = 6.6$), 1.12 (d, 3H, $J = 6.6$), 2.67 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.44 (d, 1H, $J = 3.3$), 7.45 (d, 2H, $J = 3.5$), 10.95 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 16.6, 20.23, 32.58, 55.5, 68.7, 114.2, 122.1, 129.9, 156.9, 166.4.

Síntese dados espectroscópicos do Ácido (S)-2-cloro-3-fenilpropanoico

Em um balão de 50 mL foi adicionado sob forte agitação uma solução de fenilalanina (500mg, 3mmol) em HCl 37% (6 ml) a 0°C. Foi então adicionado nitrito de sódio (790 mg, 10.6 mmol) lentamente. A mistura foi agitada por 4h mantendo sempre a temperatura abaixo de 5°C, para ser extraída com diclorometano (3 × 25 mL). As frações foram reunidas e secadas com sulfato de magnésio e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido um óleo amarelo com 60% de rendimento (350mg). RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3.21 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 7.32 (m, 5H), 10.96 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 40.6, 43.8, 127.4, 128.5, 129.1, 138.2, 175.2.

Síntese e dados espectroscópicos do (S)-2-cloro-*N*-(4-metoxifenil)-3-fenilpropanamida

Em um balão de 25 mL munido de agitação magnética o ácido (S)-2-Cloro-3-fenilpropionico (200 mg, 1.1 mmol), *p*-anisidina (450 mg, 2.2 mmol), DCC (200 mg, 1.3 mmol) e DMAP (130 g, 1.3 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (10 mL). Deixou-se

a reação em agitação por 4h a temperatura ambiente. O precipitado branco foi filtrado e o solvente foi destilado em rota evaporador e purificado por colona cromatográfica flash utilizando como eluente uma mistura de hexan/EtOAc 8:2. Foi obtido um sólido branco com rendimento de 70%. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3.21 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.32 (m, 7H), 8.02 (s, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 41.4, 55.4, 61.8, 114.2, 122.2, 127.3, 128.4, 129.7, 135.9, 157.0, 166.1.

6 REFERÊNCIAS

1. SCHWARZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. **Journal of the American Chemical Society**, v.79, n.12, p.3292. 1957.
2. PATTERSON, E.; MILSTREY, R.; STOKSTAD, E. Effect of selenium in preventing exudative diathesis in chicks. **Proceedings of the society for experimental Biology and Medicine**, v.95, n.4, p.617. 1957.
3. YAO, Y.; PEI, F.; KANG, P. Selenium, iodine, and the relation with Kashin-Beck disease. **Nutrition**, v.27, n.11, p.1095. 2011.
4. ZHOU, H.; WANG, T.; LI, Q.; LI, D. Prevention of keshan disease by selenium supplementation: A systematic review and meta-analysis. **Biological trace element research**, p.1. 2018.
5. SENTHILKUMARAN, S.; BALAMURUGAN, N.; VOHRA, R.; THIRUMALAIKOLUNDUSUBRAMANIAN, P. Paradise nut paradox: Alopecia due to selenosis from a nutritional therapy. **International journal of trichology**, v.4, n.4, p.283. 2012.
6. MACFARQUHAR, J. K.; BROUSSARD, D. L.; MELSTROM, P.; HUTCHINSON, R.; WOLKIN, A.; MARTIN, C.; BURK, R. F.; DUNN, J. R.; GREEN, A. L.; HAMMOND, R. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. **Archives of internal medicine**, v.170, n.3, p.256. 2010.
7. TOULIS, K. A.; ANASTASILAKIS, A. D.; TZELLOS, T. G.; GOULIS, D. G.; KOUVELAS, D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. **Thyroid**, v.20, n.10, p.1163. 2010.
8. CHAMBERS, I.; FRAMPTON, J.; GOLDFARB, P.; AFFARA, N.; MCBAIN, W.; HARRISON, P. R. The structure of the mouse glutathione peroxidase gene: the

selenocysteine in the active site is encoded by the 'termination'codon, TGA. **The EMBO journal**, v.5, n.6, p.1221. 1986.

9. ZINONI, F.; BIRKMANN, A.; STADTMAN, T. C.; BÖCK, A. Nucleotide sequence and expression of the selenocysteine-containing polypeptide of formate dehydrogenase (formate-hydrogen-lyase-linked) from *Escherichia coli*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.83, n.13, p.4650. 1986.

10. CONE, J. E.; DEL RIO, R. M.; DAVIS, J. N.; STADTMAN, T. C. Chemical characterization of the selenoprotein component of clostridial glycine reductase: identification of selenocysteine as the organoselenium moiety. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.73, n.8, p.2659. 1976.

11. OLDFIELD, J. E. The two faces of selenium. **The Journal of nutrition**, v.117, n.12, p.2002. 1987.

12. EPP, O.; LADENSTEIN, R.; WENDEL, A. The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0.2-nm resolution. **The FEBS Journal**, v.133, n.1, p.51. 1983.

13. FLOHÉ, L. In *Current topics in cellular regulation*; Elsevier: 1985; Vol. 27, p 473.

14. BHOWMICK, D.; MUGESH, G. Insights into the catalytic mechanism of synthetic glutathione peroxidase mimetics. **Organic & biomolecular chemistry**, v.13, n.41, p.10262. 2015.

15. RUWET, A.; RENSON, M. Obtention de cétones et aldéhydes aromatiques substitués possédant en ortho une fonction thioéther ou sélénioéther en vue de la synthèse d'hétérocycles sulfurés et sélénisés. **Bulletin des Sociétés Chimiques Belges**, v.78, n.9-10, p.571. 1969.

16. WENDEL, A.; FAUSEL, M.; SAFAYHI, H.; TIEGS, G.; OTTER, R. A novel biologically active seleno-organic compound—II: Activity of PZ 51 in relation to Glutathione Peroxidase. **Biochemical pharmacology**, v.33, n.20, p.3241. 1984.
17. FONG, M. C.; SCHIESSER, C. H. Intramolecular homolytic substitution with amidyl radicals: A free-radical synthesis of ebselen and related analogues. **The Journal of organic chemistry**, v.62, n.10, p.3103. 1997.
18. ZADE, S. S.; PANDA, S.; SINGH, H. B.; WOLMERSHÄUSER, G. Synthesis of diaryl selenides using the in situ reagent SeCl₂. **Tetrahedron letters**, v.46, n.4, p.665. 2005.
19. PACUŁA, A. J.; KACZOR, K. B.; WOJTOWICZ, A.; ANTOSIEWICZ, J.; JANECKA, A.; DŁUGOSZ, A.; JANECKI, T.; ŚCIANOWSKI, J. New glutathione peroxidase mimetics—Insights into antioxidant and cytotoxic activity. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v.25, n.1, p.126. 2017.
20. PRASAD, P. R.; SINGH, H. B.; BUTCHER, R. J. Synthesis, Structure and Antioxidant Activity of Cyclohexene-Fused Selenuranes and Related Derivatives. **Molecules**, v.20, n.7, p.12670. 2015.
21. ALBERTO, E. E.; NASCIMENTO, V. D.; BRAGA, A. L. Catalytic application of selenium and tellurium compounds as glutathione peroxidase enzyme mimetics. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.21, n.11, p.2032. 2010.
22. SARMA, B. K.; MUGESH, G. Biomimetic studies on selenoenzymes: modeling the role of proximal histidines in thioredoxin reductases. **Inorganic chemistry**, v.45, n.14, p.5307. 2006.
23. SARMA, B. K.; MUGESH, G. Antioxidant Activity of the Anti-Inflammatory Compound Ebselen: A Reversible Cyclization Pathway via Selenenic and Seleninic Acid Intermediates. **Chemistry—A European Journal**, v.14, n.34, p.10603. 2008.

24. BHABAK, K. P.; MUGESH, G. Synthesis and Structure–Activity Correlation Studies of Secondary-and Tertiary-Amine-Based Glutathione Peroxidase Mimics. **Chemistry–A European Journal**, v.15, n.38, p.9846. 2009.

25. TRIPATHI, S. K.; PATEL, U.; ROY, D.; SUNOJ, R. B.; SINGH, H. B.; WOLMERSHÄUSER, G.; BUTCHER, R. J. o-Hydroxymethylphenylchalcogens: Synthesis, Intramolecular Nonbonded Chalcogen⋯OH Interactions, and Glutathione Peroxidase-like Activity. **The Journal of organic chemistry**, v.70, n.23, p.9237. 2005.

26. ZADE, S. S.; SINGH, H. B.; BUTCHER, R. J. The Isolation and Crystal Structure of a Cyclic Selenenate Ester Derived from Bis (2, 6-diformyl-4-tert-butylphenyl) diselenide and its Glutathione Peroxidase-Like Activity. **Angewandte Chemie**, v.116, n.34, p.4613. 2004.

27. WILSON, S. R.; ZUCKER, P. A.; HUANG, R. R. C.; SPECTOR, A. Development of synthetic compounds with glutathione peroxidase activity. **Journal of the American Chemical Society**, v.111, n.15, p.5936. 1989.

28. ARAI, K.; TASHIRO, A.; OSAKA, Y.; IWAOKA, M. Glutathione peroxidase-like activity of amino-substituted water-soluble cyclic selenides: a shift of the major catalytic cycle in methanol. **Molecules**, v.22, n.3, p.354. 2017.

29. LU, X.; MESTRES, G.; SINGH, V. P.; EFFATI, P.; POON, J.-F.; ENGMAN, L.; OTT, M. K. Selenium-and tellurium-based antioxidants for modulating inflammation and effects on osteoblastic activity. **Antioxidants**, v.6, n.1, p.13. 2017.

30. BACK, T. G.; MOUSSA, Z.; PARVEZ, M. The Exceptional Glutathione Peroxidase-Like Activity of Di (3-hydroxypropyl) Selenide and the Unexpected Role of a Novel Spirodioxaselenanonane Intermediate in the Catalytic Cycle. **Angewandte Chemie**, v.116, n.10, p.1288. 2004.

31. KUMAR, S.; ENGMAN, L.; VALGIMIGLI, L.; AMORATI, R.; FUMO, M. G.; PEDULLI, G. F. Antioxidant profile of ethoxyquin and some of its S, Se, and Te analogues. **The Journal of organic chemistry**, v.72, n.16, p.6046. 2007.
32. MALMSTRÖM, J.; JONSSON, M.; COTGREAVE, I. A.; HAMMARSTRÖM, L.; SJÖDIN, M.; ENGMAN, L. The antioxidant profile of 2, 3-dihydrobenzo [b] furan-5-ol and its 1-thio, 1-seleno, and 1-telluro analogues. **Journal of the American Chemical Society**, v.123, n.15, p.3434. 2001.
33. ENGMAN, L.; ANDERSSON, C.; MORGENSTERN, R.; COTGREAVE, I. A.; ANDERSSON, C.-M.; HALLBERG, A. Evidence for a common selenolate intermediate in the glutathione peroxidase-like catalysis of α -(phenylselenenyl) ketones and diphenyl diselenide. **Tetrahedron**, v.50, n.9, p.2929. 1994.
34. KUMAKURA, F.; MISHRA, B.; PRIYADARSINI, K. I.; IWAOKA, M. A Water-Soluble Cyclic Selenide with Enhanced Glutathione Peroxidase-Like Catalytic Activities. **European Journal of Organic Chemistry**, v.2010, n.3, p.440. 2010.
35. SIEMENS, C. Ueber das selenmercaptan. **European Journal of Organic Chemistry**, v.61, n.3, p.360. 1847.
36. COMASSETO, J. V. Selenium and tellurium chemistry: historical background. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.21, n.11, p.2027. 2010.
37. JONES, D. N.; MUNDY, D.; WHITEHOUSE, R. Steroidal selenoxides diastereoisomeric at selenium; syn-elimination, absolute configuration, and optical rotatory dispersion characteristics. **Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications**, n.2, p.86. 1970.
38. JONES, D. N.; MUNDY, D.; WHITEHOUSE, R. Steroidal sulphur compounds. Part IV. Configuration, conformation, and chiroptic properties of 6-alkylsulphinyl-5 α -cholestanes. **Journal of the Chemical Society C: Organic**, n.12, p.1668. 1969.

39. REICH, H. J.; SHAH, S. K. Selenium stabilized anions. Synthetic transformations based on propargyl selenoxides. **Journal of the American Chemical Society**, v.99, n.1, p.263. 1977.
40. REICH, H. J. Functional group manipulation using organoselenium reagents. **Accounts of Chemical Research**, v.12, n.1, p.22. 1979.
41. HORI, T.; SHARPLESS, K. Synthetic applications of arylselenenic and arylseleninic acids. Conversion of olefins to allylic alcohols and epoxides. **The Journal of Organic Chemistry**, v.43, n.9, p.1689. 1978.
42. SHARPLESS, K.; YOUNG, M.; LAUER, R. Reactions of selenoxides: Thermal syn-elimination and H₂¹⁸O exchange. **Tetrahedron Letters**, v.14, n.22, p.1979. 1973.
43. SHARPLESS, K. B.; YOUNG, M. W. Olefin synthesis. Rate enhancement of the elimination of alkyl aryl selenoxides by electron-withdrawing substituents. **The Journal of Organic Chemistry**, v.40, n.7, p.947. 1975.
44. CURRENT, S.; SHARPLESS, K. B. Carbonyl participation in the addition of p-chlorophenylselenenyl bromide to (E)-4-hexenal: A new route to 2, 6-dideoxyglycosides. **Tetrahedron Letters**, v.19, n.51, p.5075. 1978.
45. REICH, H. J.; REICH, I. L.; RENG, J. M. Organoselenium chemistry.. α -Phenylseleno carbonyl compounds as precursors for α ., β -unsaturated ketones and esters. **Journal of the American Chemical Society**, v.95, n.17, p.5813. 1973.
46. SHARPLESS, K.; LAUER, R. Facile thermal rearrangements of allyl selenides and diselenides.[1, 3] and [2, 3] shifts. **The Journal of Organic Chemistry**, v.37, n.24, p.3973. 1972.
47. SHARPLESS, K.; LAUER, R. Selenium dioxide oxidation of olefins. Evidence for the intermediacy of allylseleninic acids. **Journal of the American Chemical Society**, v.94, n.20, p.7154. 1972.

48. REICH, H. J. Organoselenium stereochemistry. Configurational stability of dialkoxydiarylselenium compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v.95, n.3, p.964. 1973.
49. WIRTH, T. **Organoselenium chemistry: synthesis and reactions**. John Wiley & Sons. 2012. p.
50. KRIEF, A.; DEROCK, M. Synthesis of diselenides and selenides from elemental selenium. **Tetrahedron letters**, v.43, n.16, p.3083. 2002.
51. ROSSI, R. A.; PENENORY, A. B. Direct (one pot) synthesis of organoselenium and organotellurium compounds from the metals. **The Journal of Organic Chemistry**, v.46, n.22, p.4580. 1981.
52. THOMPSON, D. P.; BOUDJOUK, P. A convenient synthesis of alkali metal selenides and diselenides in tetrahydrofuran and the reactivity differences exhibited by these salts toward organic bromides. Effect of ultrasound. **The Journal of Organic Chemistry**, v.53, n.9, p.2109. 1988.
53. KLAYMAN, D. L.; GRIFFIN, T. S. Reaction of selenium with sodium borohydride in protic solvents. A facile method for the introduction of selenium into organic molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v.95, n.1, p.197. 1973.
54. PERIN, G.; SILVEIRA, M. B.; BARCELLOS, A. M.; ARAUJO, D. R.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, T.; LENARDÃO, E. J. Rongalite®/PEG-400 as reducing system in the synthesis of new glycerol-derived selenol esters using anhydrides and bis-(2, 2-dimethyl-1, 3-dioxolanylmethyl) diselenide as substrates. **Organic Chemistry**, n.part ii, p.138. 2017.
55. NICOLAOU, K.; PETASIS, N.; CLAREMON, D. N-phenylselenophthalimide (NPSP): a valuable selenenylating agent. **Tetrahedron**, v.41, n.21, p.4835. 1985.

56. JACKSON, W. P.; LEY, S. V.; WHITTLE, A. J. Selenium-mediated cyclization reactions of alkenyl-substituted β -ketoesters. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n.23, p.1173. 1980.
57. BACK, T. G.; MURALIDHARAN, K. R. Formation and electrophilic reactions of benzeneselenenyl p-toluenesulfonate. Preparation and properties of addition products with acetylenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v.56, n.8, p.2781. 1991.
58. SANTI, C.; SANTORO, S. Electrophilic selenium. **Organoselenium chemistry: synthesis and reactions. Wiley-VCH, Weinheim**, p.1. 2012.
59. STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; ZENI, G. Application of organoselenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada cross-coupling reactions. **Chemical Communications**, v.51, n.85, p.15522. 2015.
60. ZASK, A.; ELLESTAD, G. A. Recent Advances in Stereoselective Drug Targeting. **Chirality**, v.27, n.9, p.589. 2015.
61. BRAGA, A. L.; LÜDTKE, D. S.; VARGAS, F.; BRAGA, R. C. Catalytic applications of chiral organoselenium compounds in asymmetric synthesis. **Synlett**, v.2006, n.10, p.1453. 2006.
62. WANG, H. Y.; YANG, F.; LI, X. L.; YAN, X. M.; HUANG, Z. Z. First Example of Highly Stereoselective Synthesis of 1, 2, 3-Trisubstituted Cyclopropanes via Chiral Selenonium Ylides. **Chemistry-A European Journal**, v.15, n.15, p.3784. 2009.
63. ZIELIŃSKA-BŁAJET, M.; SIEDLECKA, R.; SKARŻEWSKI, J. Chiral phenylselenyl derivatives of pyrrolidine and Cinchona alkaloids: nitrogen-selenium donating ligands in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. **Tetrahedron: Asymmetry**, v.18, n.1, p.131. 2007.

64. MAGNUS, P.; SANE, N.; FAUBER, B. P.; LYNCH, V. Concise syntheses of (–)-galanthamine and (±)-codeine via intramolecular alkylation of a phenol derivative. **Journal of the American Chemical Society**, v.131, n.44, p.16045. 2009.
65. REICH, H. J.; YELM, K. E. Asymmetric induction in the oxidation of [2.2]paracyclophane-substituted selenides. Application of chirality transfer in the selenoxide [2, 3] sigmatropic rearrangement. **The Journal of Organic Chemistry**, v.56, n.19, p.5672. 1991.
66. LIN, H. M.; TANG, Y.; LI, Z. H.; LIU, K. D.; YANG, J.; ZHANG, Y. M. A novel and efficient synthesis of selenides. **ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry**. 2012.
67. GOULD, E. S.; MCCULLOUGH, J. D. The Dissociation Constants of Some Monosubstituted Benzeneseleninic Acids. II. A New Synthesis of Diaryl Diselenides1. **Journal of the American Chemical Society**, v.73, n.3, p.1109. 1951.
68. BELETSKAYA, I. P.; ANANIKOV, V. P. Unusual influence of the structures of transition metal complexes on catalytic C–S and C–Se bond formation under homogeneous and heterogeneous conditions. **European journal of organic chemistry**, v.2007, n.21, p.3431. 2007.
69. TANIGUCHI, N.; ONAMI, T. Magnesium-Induced Copper-Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Chalcogenide Compounds from Aryl Iodide via Cleavage of the Se–Se or S–S Bond. **The Journal of organic chemistry**, v.69, n.3, p.915. 2004.
70. RANU, B. C.; CHATTOPADHYAY, K.; BANERJEE, S. Indium (I) iodide promoted cleavage of diphenyl diselenide and disulfide and subsequent palladium (0)-catalyzed condensation with vinylic bromides. A simple one-pot synthesis of vinylic selenides and sulfides. **The Journal of organic chemistry**, v.71, n.1, p.423. 2006.
71. HARPP, D. N.; GINGRAS, M. Organosulfur chemistry. Part 55. Fluorodestannylation. A powerful technique to liberate anions of oxygen, sulfur, selenium, and carbon. **Journal of the American Chemical Society**, v.110, n.23, p.7737. 1988.

72. RANU, B. C.; MANDAL, T.; SAMANTA, S. Indium (I) iodide-mediated cleavage of diphenyl diselenide. An efficient one-pot procedure for the synthesis of unsymmetrical diorganyl selenides. **Organic letters**, v.5, n.9, p.1439. 2003.
73. ZHAO, X.; YU, Z.; YAN, S.; WU, S.; LIU, R.; HE, W.; WANG, L. Ruthenium (III) chloride catalyzed efficient synthesis of unsymmetrical diorganyl selenides via cleavage of dibenzyl and diphenyl diselenides in the presence of zinc. **The Journal of organic chemistry**, v.70, n.18, p.7338. 2005.
74. ZHANG, B.; YANG, L.; WANG, W.; LI, Y.; LI, H. Selenium in environment and its relationship with Kaschin–Beck disease in Rangtang County, Sichuan Province. **Prog Geogr**, v.28, n.6, p.886. 2009.
75. KUNIASU, H.; OGAWA, A.; MIYAZAKI, S.; RYU, I.; KAMBE, N.; SONODA, N. Palladium-catalyzed addition and carbonylative addition of diaryl disulfides and diselenides to terminal acetylenes. **Journal of the American Chemical Society**, v.113, n.26, p.9796. 1991.
76. ANANIKOV, V. P.; BELETSKAYA, I. P.; ALEKSANDROV, G. G.; EREMENKO, I. L. Mechanistic investigation and new catalyst design in palladium-and platinum-catalyzed Se– Se bond addition to alkynes. **Organometallics**, v.22, n.7, p.1414. 2003.
77. BARAKAT, M. New trends in removing heavy metals from industrial wastewater. **Arabian journal of chemistry**, v.4, n.4, p.361. 2011.
78. BYERS, J. H.; LANE, G. C. Radical addition reactions of 2-(phenylseleno) propanedioates to alkenes and alkynes. **The Journal of Organic Chemistry**, v.58, n.12, p.3355. 1993.
79. BYERS, J. H.; LANE, G. C. Radical addition of diethyl (2-phenylseleno) propanedioate to olefins. **Tetrahedron Letters**, v.31, n.40, p.5697. 1990.

80. CURRAN, D. P.; MARTIN-ESKER, A. A.; KO, S. B.; NEWCOMB, M. Rate constants for chalcogen group transfers in bimolecular substitution reactions with primary alkyl radicals. **The Journal of Organic Chemistry**, v.58, n.17, p.4691. 1993.
81. BILHERI, F. N.; PISTOIA, R. P.; BACK, D. F.; ZENI, G. Copper/Palladium-Catalyzed Cyclization/Cross-Coupling Cascade Reaction of 2-gem-Dibromovinyl Aryl Selenides: Synthesis of 2-Substituted Benzo [b] selenophenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v.359, n.23, p.4208. 2017.
82. PERIN, G.; BARCELLOS, A. M.; LUZ, E. Q.; BORGES, E. L.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; SANCINETO, L.; SANTI, C. Green Hydroselenation of Aryl Alkynes: Divinyl Selenides as a Precursor of Resveratrol. **Molecules**, v.22, n.2, p.327. 2017.
83. VIEIRA, B. M.; THUROW, S.; DA COSTA, M.; CASARIL, A. M.; DOMINGUES, M.; SCHUMACHER, R. F.; PERIN, G.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; LENARDAO, E. J. Ultrasound-assisted synthesis and antioxidant activity of 3-selanyl-1H-indole and 3-selanylimidazo [1, 2-a] pyridine derivatives. **Asian Journal of Organic Chemistry**. 2017.
84. KOLB, V. M. **Green Organic Chemistry and Its Interdisciplinary Applications**. CRC Press. 2016. p.
85. WU, G.; MIN, L.; LI, H.; GAO, W.; DING, J.; HUANG, X.; LIU, M.; WU, H. Metal-free synthesis of alkynyl alkyl selenides via three-component coupling of terminal alkynes, Se, and epoxides. **Green Chemistry**, v.20, n.7, p.1560. 2018.
86. GUSAROVA, N. K.; CHERNYSHEVA, N. A.; TROFIMOV, B. A. Catalyst-and Solvent-Free Addition of the P–H Species to Alkenes and Alkynes: A Green Methodology for C–P Bond Formation. **Synthesis**, v.49, n.21, p.4783. 2017.
87. CASARIL, A. M.; DOMINGUES, M.; FRONZA, M.; VIEIRA, B.; BEGNINI, K.; LENARDÃO, E. J.; SEIXAS, F. K.; COLLARES, T.; NOGUEIRA, C. W.; SAVEGNAGO, L. Antidepressant-like effect of a new selenium-containing compound is accompanied by a

reduction of neuroinflammation and oxidative stress in lipopolysaccharide-challenged mice. **Journal of Psychopharmacology**, v.31, n.9, p.1263. 2017.

88. MŁOCHOWSKI, J.; SYPER, L.; RECUPERO, F.; GAMBAROTTI, C. Hydrogen Selenide. **Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis**. 2001.

89. MŁOCHOWSKI, J.; SYPER, L. Sodium Diselenide. **Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis**. 2001.

90. ISHIHARA, H.; SATO, S.; HIRABAYASHI, Y. The Synthesis and Properties of Diacyl Selenides. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v.50, n.11, p.3007. 1977.

91. KLAYMAN, D. L.; SHINE, R. J. Synthesis of selenoureas and selenothiocarbamic esters from thioureas. **The Journal of organic chemistry**, v.34, n.11, p.3549. 1969.

92. ARNE, K.; NIELSEN, P. H. Infrared spectra of thioamides and selenoamides. **Acta Chemica Scandinavica**, v.20, n.3, p.597. 1966.

93. GAUTHERON, B.; TAINURIER, G.; DEGRAND, C. Ultrasound-induced electrochemical synthesis of the anions selenide (Se^{2-} , Se_2^{2-}), and telluride (Te^{2-} , and Te_2^{2-}). **Journal of the American Chemical Society**, v.107, n.19, p.5579. 1985.

94. LALANCETTE, J.; FRECHE, A.; MONTEUX, R. Reductions with sulfurated borohydrides. I. Preparation of sulfurated borohydrides. **Canadian Journal of Chemistry**, v.46, n.16, p.2754. 1968.

95. MCFARLANE, W.; WOOD, R. Nuclear magnetic double-resonance studies of organo-selenium compounds. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n.13, p.1397. 1972.

96. EGGERT, H.; NIELSEN, O.; HENRIKSEN, L. Selenium-77 NMR. Application of JSe-Se to the analysis of dialkyl polyselenides. **Journal of the American Chemical Society**, v.108, n.8, p.1725. 1986.

97. CUSICK, J.; DANCE, I. The characterization of [HSe]⁻ and [Sex]²⁻ ions by ⁷⁷Se NMR. **Polyhedron**, v.10, n.22, p.2629. 1991.

98. BJOERGVINSSON, M.; SCHROBILGEN, G. J. Homo- and heteropolychalcogenide anions Ch₂⁻, HCh⁻, Ch₂₂⁻, Ch₃₂⁻, and Ch₄₂⁻ (Ch = selenium and/or tellurium): solution proton, selenium-77, tellurium-123 and -125 NMR study. **Inorganic Chemistry**, v.30, n.11, p.2540. 1991.

99. DE OLIVEIRA, A. R. M.; PIOVAN, L.; SIMONELLI, F.; BARISON, A.; MARIA DE FATIMA, C. S.; DE MELLO, M. B. M. A ⁷⁷Se NMR study of elemental selenium reduction using NaBH₄. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.806, p.54. 2016.

100. KRIEF, A.; HEVESI, L. **Organoselenium chemistry I: functional group transformations**. Springer Science & Business Media. 2012. p.

101. CHEN, C.; QIU, M.; ZHOU, X. J. A convenient method for the preparation of diaryl tellurides and diaryl selenides. **Synthetic communications**, v.21, n.17, p.1729. 1991.

102. BHATE, P. M.; DEVI, R. V.; DUGANE, R.; HANDE, P. R.; SHAIKH, L.; VAIDYA, S.; MASAND, S. A novel reactive dye system based on diazonium salts. **Dyes and Pigments**, v.145, p.208. 2017.

103. SALTS, A.; O'LEARY, P. General Introduction The synthesis and chemistry of the arenediazonium group of compounds has been previously surveyed in Houben-Weyl, Vol. 10/3. pp 1-212 and Vol. E16. pp 1052-1136, and elsewhere.'1-61 For simple, monosubstituted arenediazonium salts 1 (Scheme 1), which are discussed first in this review (Section 31.23. 1), the substituent (or substituents) bonded to the. **Science of synthesis: Houben-Weyl methods of molecular transformations**, v.31, p.1361. 2007.

104. MO, F.; DONG, G.; ZHANG, Y.; WANG, J. Recent applications of arene diazonium salts in organic synthesis. **Organic & biomolecular chemistry**, v.11, n.10, p.1582. 2013.
105. TAYLOR, J. G.; MORO, A. V.; CORREIA, C. R. D. Evolution and synthetic applications of the Heck–Matsuda reaction: the return of arenediazonium salts to prominence. **European Journal of Organic Chemistry**, v.2011, n.8, p.1403. 2011.
106. BONIN, H.; DELBRAYELLE, D.; DEMONCHAUX, P.; GRAS, E. Base free aryl coupling of diazonium compounds and boronic esters: self-activation allowing an overall highly practical process. **Chemical Communications**, v.46, n.15, p.2677. 2010.
107. SANDMEYER, T. Ueber die Ersetzung der Amidgruppe durch Chlor in den aromatischen Substanzen. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v.17, n.2, p.1633. 1884.
108. GRIEFS, P. Vorläufige Notiz über die Einwirkung von salpetriger Säure auf Amidinitro-und Aminitrophenylsäure. **European Journal of Organic Chemistry**, v.106, n.1, p.123. 1858.
109. PSCHORR, R. Neue synthese des phenanthrens und seiner derivate. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v.29, n.1, p.496. 1896.
110. BALZ, G.; SCHIEMANN, G. Über Aromatische fluorverbindungen, i.: Ein neues verfahren zu ihrer darstellung. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v.60, n.5, p.1186. 1927.
111. LEUCKART, R. Eine neue Methode zur Darstellung aromatischer Mercaptane. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v.41, n.1, p.179. 1890.
112. COHEN, T.; DIETZ JR, A. G.; MISER, J. R. A simple preparation of phenols from diazonium ions via the generation and oxidation of aryl radicals by copper salts. **The Journal of Organic Chemistry**, v.42, n.12, p.2053. 1977.

113. NIELSEN, M. A.; NIELSEN, M. K.; PITTELKOW, T. Scale-up and safety evaluation of a Sandmeyer reaction. **Organic process research & development**, v.8, n.6, p.1059. 2004.
114. BUNNETT, J. F.; YIJIMA, C. Thermolysis of arenediazonium ions in acidic methanol. Evidence for competing, independent ionic and radical mechanisms. **The Journal of Organic Chemistry**, v.42, n.4, p.639. 1977.
115. CANNING, P. J. Dediazonation reactions of arenediazonium ions under solvolytic conditions: fluoride anion abstraction from trifluoroethanol and α -hydrogen atom abstraction from ethanol. **Chemical Communications**, n.18, p.1971. 1998.
116. VINCENT, M. A.; RADOM, L. Prototypes for aliphatic and aromatic diazonium ions. An ab initio study of the methane- and benzenediazonium ions. **Journal of the American Chemical Society**, v.100, n.11, p.3306. 1978.
117. ZOLLINGER, H. Reactivity and stability of arenediazonium ions. **Accounts of Chemical Research**, v.6, n.10, p.335. 1973.
118. BARBA, F.; RANZ, F.; BATANERO, B. Electrochemical transformation of diazonium salts into diaryl disulfides. **Tetrahedron Letters**, v.50, n.49, p.6798. 2009.
119. FELPIN, F. X.; MIQUEU, K.; SOTIROPOULOS, J. M.; FOUQUET, E.; IBARGUREN, O.; LAUDIEN, J. Room-Temperature, Ligand- and Base-Free Heck Reactions of Aryl Diazonium Salts at Low Palladium Loading: Sustainable Preparation of Substituted Stilbene Derivatives. **Chemistry-A European Journal**, v.16, n.17, p.5191. 2010.
120. WANG, X.; CUNY, G. D.; NOËL, T. A mild, one-pot Stadler–Ziegler synthesis of arylsulfides facilitated by photoredox catalysis in batch and continuous-flow. **Angewandte Chemie**, v.125, n.30, p.8014. 2013.

121. NUTTALL, K. L.; ALLEN, F. S. Kinetics of the reaction between hydrogen selenide ion and oxygen. **Inorganica chimica acta**, v.91, n.4, p.243. 1984.
122. SHRIVER, D. F.; DREZDZON, M. A. **The manipulation of air-sensitive compounds**. John Wiley & Sons. 1986. p.
123. HUNGER, K.; MISCHKE, P.; RIEPER, W.; RAUE, R.; KUNDE, K.; ENGEL, A. Azo dyes. **Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry**. 2000.
124. SAUNDERS, A. The allotropic forms of selenium. **The Journal of Physical Chemistry**, v.4, n.6, p.423. 1900.
125. DOYLE, M. P.; DELLARIA JR, J. F.; SIEGFRIED, B.; BISHOP, S. W. Reductive deamination of arylamines by alkyl nitrites in N, N-dimethylformamide. A direct conversion of arylamines to aromatic hydrocarbons. **The Journal of Organic Chemistry**, v.42, n.22, p.3494. 1977.
126. THREADGILL, M. D.; GLEDHILL, A. P. Selective reactions in the triazene series. Part 2. Protodediazoniation of arenediazonium salts with formamide. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p.873. 1986.
127. SHARPLESS, K.; LAUER, R. Mild procedure for the conversion of epoxides to allylic alcohols. First organoselenium reagent. **Journal of the American Chemical Society**, v.95, n.8, p.2697. 1973.
128. RAO, M. Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.46, n.12, p.1013. 1994.
129. GRENIER, J.; COTELLE, N.; CATTEAU, J.; COTELLE, P. Synthesis and physico-chemical properties of nitrocaffeic acids. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v.13, n.9, p.511. 2000.

130. HARISHA, A. S.; NAYAK, S. P.; PAVAN, M.; PARI, K.; TN, G. R.; NAGARAJAN, K. A new synthesis of Entacapone and report on related studies. **Journal of Chemical Sciences**, v.127, n.11, p.1977. 2015.
131. RAO, M. L.; AWASTHI, D. K.; BANERJEE, D. An expeditious and convergent synthesis of ailanthoidol. **Tetrahedron Letters**, v.51, n.15, p.1979. 2010.
132. SINHABABU, A. K.; BORCHARDT, R. T. Selective Ring Omethylation of Hydroxybenzaldehydes Via Their Mannich Bases. **Synthetic Communications**, v.13, n.8, p.677. 1983.
133. SCHEME, B. G. R. Blanc Chloromethylation. 2010.
134. MENDELSON, W. L.; HOLMES, M.; DOUGHERTY, J. The regioselective 4-benylation of 2, 4-dihydroxybenzaldehyde. **Synthetic communications**, v.26, n.3, p.593. 1996.
135. AHMAD, R.; SAA, J. M.; CAVA, M. P. Regioselective O-demethylation in the aporphine alkaloid series. **The Journal of organic chemistry**, v.42, n.7, p.1228. 1977.
136. VIEIRA, A. A.; AZEREDO, J. B.; GODOI, M.; SANTI, C.; DA SILVA JUNIOR, E. N.; BRAGA, A. L. Catalytic chalcogenylation under greener conditions: a solvent-free sulfur- and seleno-functionalization of olefins via I₂/DMSO oxidant system. **The Journal of organic chemistry**, v.80, n.4, p.2120. 2015.
137. SANTORO, S.; AZEREDO, J. B.; NASCIMENTO, V.; SANCINETO, L.; BRAGA, A. L.; SANTI, C. The green side of the moon: Ecofriendly aspects of organoselenium chemistry. **Rsc Advances**, v.4, n.60, p.31521. 2014.
138. RAFIQUE, J.; SABA, S.; ROSÁRIO, A. R.; BRAGA, A. L. Regioselective, Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Imidazo [1, 2-a] pyridines by Employing I₂/DMSO as the Catalytic Oxidation System. **Chemistry-A European Journal**, v.22, n.33, p.11854. 2016.

139. SABA, S.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Chalcogenides under Greener Conditions: Use of an Iodine/DMSO System, Solvent-and Metal-Free Approach. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v.357, n.7, p.1446. 2015.
140. POMMIER, A.; PONS, J.-M. Recent advances in β -lactone chemistry. **Synthesis**, v.1993, n.05, p.441. 1993.